

**EL PAPEL DEL CALCIO Y LA VITAMINA D
EN LA SALUD ÓSEA Y MÁS ALLÁ**

EL PAPEL DEL CALCIO Y LA VITAMINA D EN LA SALUD ÓSEA Y MÁS ALLÁ

Ricardo Uauy - Esteban Carmuega - José Belizán
(editores)



Instituto de Nutrición
y Tecnología
de los alimentos



CESNI



INSTITUTO DANONE
ARGENTINA, CHILE, URUGUAY
Asociación Civil Danone Para La Nutrición,
La Salud Y La Calidad De Vida

Tapa y contratapa: Nutritia S.R.L.

Coordinación y producción editorial: Alejandro Ferrari (www.lenguamadre.com.ar)

Diseño interior: Sergio Israelson (www.blaunt.com)

Belizán, José

El calcio y la vitamina D en la salud ósea y mas allá : calcio y vitamina D /
José Belizán y Esteban Carmuega. - 1a ed. - Buenos Aires : Asociación Civil
Danone para la Nutrición, la Salud y la Calidad de Vida, 2014.

350 p. ; 24x17 cm.

ISBN 978-987-28033-1-5

1. Nutrición. I. Carmuega, Esteban. II. Título
CDD 613.2

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del copyright, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamo públicos.

1ª edición, Asociación Civil Danone para la Nutrición, la Salud y la Calidad de Vida, 2012.

© de todas las ediciones

Asociación Civil Danone para la Nutrición,
la Salud y la Calidad de Vida
Moreno 877 - Piso 13 - C.A.B.A.
secretaria@institutodanoneconosur.org

Queda hecho el depósito que previene la Ley 11.723

Impreso en Argentina – Printed in Argentina

PRÓLOGO

La realidad científica y cultural del Cono Sur ha propiciado –durante los últimos 40 años– la construcción de una visión científica compartida respecto de la situación nutricional en la región. En ese contexto, a fines del año 2007 fue creado el Instituto Danone Cono Sur, que convoca a especialistas de la nutrición de toda latinoamérica con el fin de fortalecer la capacidad local de análisis e impulsar la difusión de información científica. La misión del IDCS está integrada con la misión de Danone, que es “brindar salud a través de los alimentos a tantas personas como sea posible”, y “enfrentarse a los grandes retos sociales relacionados con la salud y la nutrición”.

Esta tercera publicación resume las ponencias del Taller “El papel del Calcio y la vitamina D en la salud ósea y más allá” llevado a cabo en el mes de abril del 2013 en la ciudad de Open Door (Buenos Aires Argentina). Para este Taller, los Dres. Ricardo Uauy y Esteban Carmuega le solicitaron al Dr. José Belizán que participara en la convocatoria, dada su larga y pionera tarea de investigación sobre la función del calcio en la salud gestacional y su impacto en el ciclo de la vida.

El conocimiento y la activa participación de los tres editores en el desarrollo de las investigaciones en nutrición en la región les permitió reunir a expertos del Cono Sur para desarrollar una visión actualizada sobre la situación nutricional del calcio y la vitamina D en la región, y sobre los puntos en los que se debe profundizar la investigación, así como su impacto en el ciclo vital. También se analizaron los requerimientos y la forma de resolver la carencia a través de las recomendaciones dietarias y los planes nutricionales realizados en el Cono Sur, analizándose su impacto económico.

Estuvo presente en el espíritu de los participantes la visión del recientemente fallecido Dr. David Barker, inspirador de nuestra misión de difundir e interpretar el conocimiento actual para impactar en la salud y calidad de vida de la población. Queremos agradecer la dedicación y el compromiso de todos los participantes del Taller y redactores de este libro, que consideramos que será de gran utilidad para todos los interesados en trabajar en el área de la nutrición en nuestra región.

Ing. Ricardo Weill
Delegado General
Instituto Danone Cono Sur

ÍNDICE

PRÓLOGO	5
• CAPÍTULO 1	
DEL BALANCE NACIONAL A LA INGESTA EN EL HOGAR. SITUACIÓN EN EL CONO SUR, CHILE	17
MIRTA CROVETTO MATTASSI	
I. INTRODUCCIÓN	19
II. DISPONIBILIDAD DE LÁCTEOS PARA LA POBLACIÓN CHILENA	19
II.A. HOJAS DE BALANCE DE ALIMENTOS	19
2.B. ESTADÍSTICAS OFICINA DE ESTUDIOS Y POLÍTICAS AGRARIA (ODEPA)	21
III. CONSUMO DE LÁCTEOS EN LA POBLACIÓN CHILENA	25
III.A. ESTRUCTURA ALIMENTARIA EN EL HOGAR	25
III.B. EVOLUCIÓN DEL GASTO ABSOLUTO Y RELATIVO DE ALIMENTOS LÁCTEOS	25
III.C. ESTRUCTURA DEL GASTO EN ALIMENTOS	26
III.D. CAMBIOS EN EL CONSUMO APARENTE DE PRODUCTOS LÁCTEOS EN EL GRAN SANTIAGO, EN LOS HOGARES	27
III.E. FRECUENCIA DE CONSUMO DE PRODUCTOS LÁCTEOS EN CHILE. ENCUESTAS NACIONALES DE SALUD	28
IV. PROGRAMAS ALIMENTARIOS EN CHILE	30
V. RECOMENDACIONES DE CONSUMO	31
V.A. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS DEL <i>INSTITUTE OF MEDICINE</i>	31
V.B. GUÍAS ALIMENTARIAS	33
VI. ESTRATEGIAS COMUNICACIONALES PARA PROMOCIONAR CONSUMO DE LÁCTEOS EN CHILE	34
VII. CONCLUSIONES	34
VIII. BIBLIOGRAFÍA CITADA	35
• CAPÍTULO 2	
CONSUMO DE CALCIO EN EL URUGUAY: DEL BALANCE NACIONAL A LA INGESTA EN EL HOGAR	37
MARÍA ISABEL BOVE	
I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	39
II. LA PRODUCCIÓN, LAS EXPORTACIONES, EL MERCADO INTERNO Y LA DISPONIBILIDAD DE PRODUCTOS LÁCTEOS	39

III. DE LA DISPONIBILIDAD AL CONSUMO APARENTE EN LOS HOGARES	41
III.A. LA METODOLOGÍA	41
III.B. LOS LÁCTEOS EN LOS HOGARES	43
III.C. EL CONSUMO DE CALCIO A NIVEL DE LOS HOGARES. EL CALCIO LÁCTEO	44
IV. PORCIONES DE LÁCTEOS SEGÚN QUINTILES DE CONSUMO DE CALCIO	47
V. FACTORES CONDICIONANTES DEL CONSUMO DE LÁCTEOS	48
VI. CONCLUSIONES	52
VII. BIBLIOGRAFÍA CITADA	53

• CAPÍTULO 3

DEL BALANCE NUTRICIONAL A LA INGESTA EN EL HOGAR. INGESTA DE CALCIO: SITUACIÓN EN LA ARGENTINA	55
ALICIA ROVIROSA, MARÍA ELISA ZAPATA, FLORENCIA FLAX MARCÓ	

I. INTRODUCCIÓN	57
II. CALCIO DISPONIBLE EN ARGENTINA	58
III. INGESTA DE CALCIO EN ARGENTINA	59
III.A. ENCUESTA NACIONAL DE NUTRICIÓN Y SALUD (ENNYS)	60
III.A.I. INGESTA DE CALCIO EN NIÑOS DE 6 MESES A 5 AÑOS Y MUJERES EN EDAD FÉRTIL Y EMBARAZADAS	60
III.A.II. INGESTA INADECUADA DE CALCIO	62
III.A.III. CONTRIBUCIÓN DE LOS LÁCTEOS A LA INGESTA ENERGÉTICA TOTAL	65
III.B. ENCUESTA ALIMENTARIA NUTRICIONAL DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES	66
III.B.I. ALIMENTOS APORTADORES DE CALCIO	70
III.B.II. CONSUMO DE SUPLEMENTOS DE CALCIO	70
III.C. COMPARACIÓN DE LOS DATOS DE INGESTA DE CALCIO ENNYS 2005 Y EAN CABA 2011	71
IV. ESTUDIO SOBRE PATRONES DE CONSUMO DE LÁCTEOS EN ARGENTINA	72
V. INGESTA DE VITAMINA D	77
VI. BIBLIOGRAFÍA CITADA	78

• CAPÍTULO 4

DISTRIBUCIÓN DE LA INSOLACIÓN Y LA BIOFORMACIÓN DE VITAMINA D EN UNA GEOGRAFÍA QUE SE EXTIENDE EN LA LATITUD	81
BEATRIZ OLIVERI	

I. INTRODUCCIÓN	83
-----------------	----

II. SINTESIS, METABOLISMO Y MECANISMO DE ACCIÓN DE VITAMINA D	84
III. ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA D EN DIFERENTES GRUPOS ETARIOS	88
III.A. EMBARAZADAS	88
III.B. NEONATOS E INFANTES	90
III.C. NIÑOS Y ADOLESCENTES	91
III.D. ADULTOS JÓVENES, MUJERES POSTMENOPÁUSICAS Y ADULTOS MAYORES	93
III.D.I. ADULTOS JÓVENES	93
III.D.II. MUJERES POSTMENOPÁUSICAS	93
III.D.III. ADULTOS MAYORES	94
IV. CONCLUSIONES GENERALES	98
V. BIBLIOGRAFÍA CITADA	98

• CAPÍTULO 5

CALCIO Y VITAMINA D: ACCIONES MOLECULARES E IMPLICANCIAS PARA LA SALUD 107

JOSÉ LUIS MANSUR

I. INTRODUCCIÓN. EL CALCIO EN EL ORGANISMO	109
II. ABSORCIÓN DE CALCIO	109
III. MANEJO RENAL DEL CALCIO	110
IV. BALANCE DE CALCIO	110
V. EL CALCIO EN LA PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS	111
VI. CALCIO Y RIESGO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	111
VII. VITAMINA D	112
VII.A. METABOLISMO DE LA VITAMINA D	112
VII.B. EFECTOS DE LA VITAMINA D SOBRE EL INTESTINO	112
VII.C. EFECTOS ÓSEOS DE LA VITAMINA D	113
VII.D. EFECTOS RENALES DE LA VITAMINA D	114
VIII. DEFINICIÓN DE “DEFICIENCIA”. CONTROVERSIA SOBRE EL “NIVEL ÓPTIMO” Y DOSIFICACIÓN	114
IX. EPIDEMIOLOGÍA	115
IX. A. EPIDEMIOLOGÍA EN NIÑOS	115
IX. B. EPIDEMIOLOGÍA EN ADULTOS JÓVENES	115
IX. C. EPIDEMIOLOGÍA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS	115
IX. D. EPIDEMIOLOGÍA EN ANCIANOS	116
X. CONSECUENCIAS DEL DÉFICIT DE VITAMINA D	116
X.A. CONSECUENCIAS EN NIÑOS	116
X.B. CONSECUENCIAS EN ADULTOS	116
X.C. CONSECUENCIAS EN ANCIANOS	116

XI. VITAMINA D Y EMBARAZO	117
XII. GRUPOS CON RIESGO DE PRESENTAR DÉFICIT DE VITAMINA D	118
XIII. NUEVAS ASOCIACIONES DE DÉFICIT DE VITAMINA D CON NUMEROSAS ENFERMEDADES	118
XIII.A. PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR	119
XIII.B. INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC)	119
XIII.C. HIPERTENSIÓN	119
XIII.D. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	120
XIII.E. CÁNCER	120
XIV. ESTUDIOS EN MARCHA: <i>THE VITAMIN D AND OMEGA-3 TRIAL</i> (VITAL)	121
XV. BIBLIOGRAFIA CITADA	121

• CAPÍTULO 6

EL PAPEL DEL CALCIO Y LA SALUD GESTACIONAL	127
GABRIELA CORMICK, JOSÉ M. BELIZÁN	

I. INTRODUCCIÓN	129
II. RECOMENDACIONES DE INGESTA DE CALCIO EN MUJERES EMBARAZADAS SEGÚN DIFERENTES ORGANISMOS	129
III. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CALCIO	131
III.A. CALCIO Y ABSORCIÓN DE HIERRO	131
III.B. LITIASIS RENAL	131
III.C. EFECTOS CARDIOVASCULARES	131
IV. IMPLEMENTACIÓN DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CALCIO PARA LA PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA EN PAÍSES DEL CONO SUR.	132
IV.A. ESTRATEGIA SUPLEMENTACIÓN	132
IV.B. DOSIS DE CALCIO	133
IV.C. TIEMPO DE IMPLEMENTACIÓN	133
V. BIBLIOGRAFÍA CITADA	134

• CAPÍTULO 7

TRANSPORTE TRANSPLENTARIO DE CALCIO EN SALUD Y ENFERMEDAD	139
LUIS SOBREVIA, TAMARA SÁEZ, BÁRBARA FUENZALIDA, ROCÍO SALSOSO, MARY CARMEN VÁZQUEZ, PABLO ARROYO, ENRIQUE GUZMÁN-GUTIÉRREZ, FABIÁN PARDO, ANDREA LEIVA	

I. INTRODUCCIÓN	141
II. ABSORCIÓN DE CALCIO	141
II.A. ABSORCIÓN TRANSCELULAR	142

II.B. ABSORCIÓN PARACELULAR	142
III. REGULACIÓN DE LA ABSORCIÓN DE CALCIO	143
IV. METABOLISMO DE CALCIO	143
IV.A. EN EL EMBARAZO	143
IV.B. EN EL FETO	145
IV.C. EN EL PERÍODO DE LACTANCIA	146
V. CALCIO EN EL DESARROLLO FETAL	146
VI. TRANSPORTE TRANSPLACENTARIO DE CALCIO	147
VI.A. CANALES DE CALCIO DEPENDIENTES DE VOLTAJE	149
VI.A.I. CANALES DE CALCIO TIPO L	149
VI.A.II. CANALES DE CALCIO TIPO T	149
VI.B. CANALES DE CALCIO RELACIONADOS A RECEPTORES DE POTENCIAL TRANSITORIO	149
VI.B.I. TRPV5 (ECAC1/CAT2) Y TRPV6 (ECAC2/CAT1)	149
VI.C. CANALES DE CALCIO OPERADOS POR RESERVA	150
VI.C.I. BOMBA DE CALCIO DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA DEPENDIENTE DE ATP	150
VII. REGULACIÓN DEL TRASPORTE DE CALCIO EN LA PLACENTA HUMANA	151
VIII. CALCIO EN EMBARAZOS CON PATOLOGÍAS	151
VIII.A. PREECLAMPSIA	153
VIII.B. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)	153
VIII.C. RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)	154
IX. COMENTARIOS GENERALES	154
X. AGRADECIMIENTOS	155
XI. BIBLIOGRAFÍA CITADA	155

• CAPÍTULO 8

PROGRAMACIÓN FETAL Y MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS	165
DR. CARLOS JOSÉ PIROLA, DRA. SILVIA SOOKOIAN	
I. INTRODUCCIÓN	167
II. ¿CUÁLES SON LOS CAMBIOS EPIGENÉTICOS MÁS CONOCIDOS?	167
III. LA RI, LOS CAMBIOS EPIGENÉTICOS Y SU IMPACTO EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA	170
IV. ¿LA METILACIÓN DEL ADN Y LOS CAMBIOS EPIGENÉTICOS PUEDEN CONECTAR AMBOS EXTREMOS DEL CRECIMIENTO FETAL ANORMAL CON LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA?	172
V. ¿CÓMO OPERARÍAN LOS FACTORES EPIGENÉTICOS EN LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA FETAL?	173
VI. MEDIO AMBIENTE INTRAUTERINO Y PROGRAMACIÓN FETAL: LA DESNUTRICIÓN Y LA SOBRENUTRICIÓN: ¿COMPARTEN LAS MISMAS VÍAS BIOLÓGICAS?	173
VI.A. PROGRAMACIÓN FETAL DE LOS TEJIDOS METABÓLICAMENTE ACTIVOS	174

VII. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	176
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	176

• CAPÍTULO 9

OSTEOPOROSIS Y PICO DE MASA ÓSEA: IMPACTO A TRAVÉS DEL CICLO VITAL 181

MARÍA BELÉN ZANCHETTA, SUSANA ZENI

I. INTRODUCCIÓN	183
II. FACTORES DETERMINANTES DEL PICO DE MASA ÓSEA	184
II.A. FACTORES GENÉTICOS	184
II.B. FACTORES NUTRICIONALES Y HORMONALES	185
II.C. ACTIVIDAD FÍSICA	188
II.D. OTROS FACTORES	189
III. DINÁMICA DE LA ACRECIÓN DEL PICO DE MASA ÓSEA: VARIACIÓN SEGÚN LOS SEXOS	190
IV. EVALUACIÓN DE LA MASA ÓSEA EN JÓVENES	193
V. CONCLUSIONES	194
VI. BIBLIOGRAFÍA CITADA	194

• CAPÍTULO 10

ANÁLISIS DE LAS RECOMENDACIONES DE CALCIO Y VITAMINA D A LA LUZ DEL CONOCIMIENTO ACTUAL 199

ADRIANA FERNANDEZ, MIRIAM TONIETTI

I. INTRODUCCIÓN	201
II. RECOMENDACIONES 1997 Y NUEVAS RECOMENDACIONES IOM 2010 DE CALCIO	201
II.A. CALCIO	201
II.B. NUEVAS RECOMENDACIONES DE INGESTA DE CALCIO SEGÚN EDAD (IOM 2010)	203
II.C. RECOMENDACIONES DE UL PARA CALCIO	206
III. RECOMENDACIONES 1997 Y NUEVAS RECOMENDACIONES IOM 2010 DE VITAMINA D	206
III.A. VITAMINA D	206
III.B. INDICADORES UTILIZADOS PARA DEFINIR LAS RECOMENDACIONES Y SUS LIMITACIONES	208
III.C. RECOMENDACIONES DE INGESTA DE VITAMINA D SEGÚN EDAD (IOM 2010)	209
IV. DIFERENCIAS ENTRE LAS RECOMENDACIONES ACTUALES DE VITAMINA D SEGÚN IOM, ESTF/ IOF	211
V. CONSIDERACIONES DE OTRAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS	213

VI. AÉREAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA	215
VII. BIBLIOGRAFIA CITADA	215

• CAPÍTULO 11

CÓMO SATISFACER LAS RECOMENDACIONES DE CALCIO A TRAVÉS DE LA ALIMENTACIÓN	219
---	-----

SERGIO BRITOS, GRACIELA GONZÁLEZ, EDGARDO RIDNER

I. FUENTES DE CALCIO	221
I.A. INTRODUCCIÓN	221
I.B. ENRIQUECIMIENTO	222
I.C. EL CALCIO LÁCTEO	222
I.D. EL CALCIO VEGETAL	224
II. EL CALCIO A LO LARGO DEL CICLO DE VIDA	225
II.A. GENERALIDADES	225
II.B. INFANCIA	225
II.C. NIÑEZ Y ADOLESCENCIA	225
II.D. ADULTO JOVEN	226
II.E. EMBARAZO	226
II.F. LACTANCIA	226
II.G. ADULTO MAYOR	227
III. SEGURIDAD	228
IV. BIODISPONIBILIDAD E INTERACCIONES	228
V. PROBLEMAS Y OPORTUNIDADES EN ARGENTINA	229
V.A. BRECHAS NUTRICIONALES	229
V.B. CONSUMO	229
V.C. OPORTUNIDADES	230
VI. CONCLUSIONES	230
VII. BIBLIOGRAFÍA CITADA	231

• CAPÍTULO 12

CALCIO, VITAMINA D Y OBESIDAD	235
-------------------------------	-----

JULIO C. MONTERO

I. INTRODUCCIÓN	237
II. INGESTA DE CALCIO Y ALIMENTACIÓN HUMANA	239
III. CALCIO Y LÁCTEOS EN SU RELACIÓN CON EL PESO CORPORAL	239

IV. EFECTOS DEL CALCIO Y DE LOS LÁCTEOS SOBRE LA GRASA Y EL PESO, EN DIETAS PARA PÉRDIDA DE PESO	241
IV.A. CALCIO, GRASA CENTRALMENTE LOCALIZADA E INFLAMACIÓN	242
V. MECANISMOS DEL CALCIO SOBRE EL TEJIDO ADIPOSO	243
VI. VITAMINA D Y OBESIDAD	244
VII. OTROS FACTORES Y EFECTOS DE LA LECHE RELACIONADOS CON LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y CON SÍNDROME METABÓLICO, MÁS ALLÁ DEL ADIPOCITO	247
VIII. CONCLUSIONES	248
IX. BIBLIOGRAFÍA CITADA	248

• CAPÍTULO 13

VITAMINA D, CALCIO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. ¿ES SUFICIENTE LA EVIDENCIA?	257
---	-----

MARIANO A. GIORGI

I. INTRODUCCIÓN. ¿EL CALCIO Y LA VITAMINA D SE RELACIONAN CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?	259
II. HÁBITOS ALIMENTARIOS Y OTRAS VARIABLES COMO FACTORES DE RIESGO DE MUERTE Y DISCAPACIDAD: RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	259
III. EVALUACIÓN DE EVIDENCIA	261
IV. ANÁLISIS DE CAUSALIDAD ENTRE LA VITAMINA D Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	262
IV.A. FUERZA DE LA ASOCIACIÓN	262
IV.B. CONSISTENCIA DE LA ASOCIACIÓN	264
IV.C. ESPECIFICIDAD	265
IV.D. TEMPORALIDAD	266
IV.E. GRADIENTE BIOLÓGICO	267
IV.F. PLAUSIBILIDAD BIOLÓGICA	268
IV.G. COHERENCIA	269
IV.H. EXPERIMENTACIÓN	269
IV.I. ANALOGÍA	271
V. ¿EXISTE CAUSALIDAD?	271
VI. CONSIDERACIONES FINALES	272
VII. BIBLIOGRAFIA CITADA	272

• CAPÍTULO 14

LÁCTEOS, CALCIO Y RIESGO DE CÁNCER	279
------------------------------------	-----

MARÍA LUISA GARMENDIA, RICARDO UAUY

I. INTRODUCCIÓN. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER: INCIDENCIA, MORTALIDAD, TENDENCIA	281
II. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER	283
III. NUTRICIÓN Y CÁNCER	285
III.A. MÉTODOS PARA EVALUAR LA RELACIÓN ENTRE NUTRICION, DIETA Y LA APARICIÓN DE CÁNCER	285
IV. LECHE, CALCIO Y SU RELACIÓN CON CÁNCER	288
V. CONCLUSIÓN	292
V. BIBLIOGRAFIA CITADA	293

• CAPÍTULO 15

EL PAPEL DE LOS PROGRAMAS ALIMENTARIOS BASADOS EN LÁCTEOS. EL CASO DE “PURITA MAMÁ” EN CHILE	295
EDUARDO ATALAH	

I. INTRODUCCION	297
II. NECESIDADES NUTRICIONALES EN EL EMBARAZO	297
III. CALIDAD DE LA ALIMENTACION DE LA GESTANTE EN CHILE	299
IV. PROGRAMA DE ALIMENTACION COMPLEMENTARIA PARA LA GESTANTE	300
V. ACEPTABILIDAD Y CONSUMO DE PURITA MAMÁ	301
VI. DESAFIOS ACTUALES	302
VII. BIBLIOGRAFÍA CITADA	304

• CAPÍTULO 16

EL PAPEL DE LOS PROGRAMAS ALIMENTARIOS BASADOS EN LÁCTEOS. LA EXPERIENCIA EN ARGENTINA	307
ELVIRA B. CALVO	

I. INTRODUCCIÓN	309
II. COBERTURA DE LOS REQUERIMIENTOS DE CALCIO EN TÉRMINOS DE PROGRAMAS DE INTERVENCIÓN NUTRICIONAL EN LA ARGENTINA	310
II.A. PROGRAMA MATERNO INFANTIL	311
II.B. PROGRAMAS DESTINADOS A ESCOLARES, ADOLESCENTES Y ADULTOS MAYORES	312
II.C. COBERTURA DE LOS PROGRAMAS DE ASISTENCIA ALIMENTARIA	313
III. INGESTA DE CALCIO Y GRUPOS DE RIESGO	314
III.A. INGESTA DE CALCIO Y PROPORCIÓN APORTADA POR LOS LÁCTEOS EN MUJERES DE 10 A 49 AÑOS Y EN EMBARAZADAS	314
III.A.I. ENCUESTA NACIONAL DE NUTRICIÓN Y SALUD	315

III.A.II. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE GANANCIA DE PESO EN EMBARAZADAS	315
IV. DATOS CUALITATIVOS SOBRE PERCEPCIONES, USOS Y CREENCIAS EN CUANTO A LA LECHE DE LOS PROGRAMAS EN LA POBLACIÓN	317
V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	318
VI. BIBLIOGRAFÍA CITADA	319
• CAPÍTULO 17	
LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS EN SALUD EN EL MARCO DE LAS INTERVENCIONES POBLACIONALES PARA INCREMENTAR LA INGESTA DE MICRO-NUTRIENTES	321
OVALDO ULISES GARAY, YU-CHEN LEE, JOAQUÍN E. CAPORALE	
I. INTRODUCCIÓN	323
II. LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS (EE) EN SALUD, PRINCIPIOS BÁSICOS	324
III. LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS (EE) SOBRE POLÍTICAS DE FORTIFICACIÓN DE ALIMENTOS	325
III.A. POLÍTICAS DE FORTIFICACIÓN	325
III.B. INTERVENCIONES Y COMPARADORES	325
III.C. PERSPECTIVA DE ANÁLISIS	326
III.D. MODELOS ANALÍTICOS	326
III.E. POBLACIÓN	327
III.F. HORIZONTE TEMPORAL	328
III.G. TASA DE DESCUENTO	328
III.H. MEDICIÓN DE LA EFECTIVIDAD	329
III.I. COSTOS	330
III.J. OTRAS CONSIDERACIONES	331
III.K. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD	333
IV. DISCUSIÓN	334
V. APÉNDICE	336
V.A. UTILIZACIÓN DE COHORTES ESTÁTICAS CONTRA DINÁMICAS	336
V.B. IMPLICANCIAS SOBRE EL HORIZONTE TEMPORAL	338
VI. BIBLIOGRAFÍA CITADA	338
ACERCA DE LOS EDITORES	341
ABREVIATURAS	343
ÍNDICE ALFABÉTICO	347

DEL BALANCE NACIONAL A LA INGESTA EN EL HOGAR. SITUACIÓN EN EL CONO SUR, CHILE

Mirta Crovetto Mattassi
mirtacrovetto@gmail.com

- *Nutricionista Mg en Ciencias de la Nutrición, mención en Planificación en Alimentación y Nutrición Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile, Chile., Mg en Nutrición Humana y Calidad de los Alimentos Universidad Islas Baleares, España.*
- *Decana Facultad de Ciencias de la Salud Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, Chile.*
- *Integrante Centro de Estudios Avanzados Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, Chile.*

RESUMEN

Los lácteos son alimentos con un contenido y biodisponibilidad de calcio que resulta importante para la dieta de la población. Se trata de un mineral de suma importancia, ya que junto con la vitamina D, resulta relevante para la función ósea y los estados deficitarios favorecen la osteoporosis, condición asociada a una alta prevalencia de fracturas.

La disponibilidad de productos lácteos en Chile ha aumentado en forma sostenida, alcanzando en el 2011 a los 138,5 litros per cápita de leche, 13,8 kg de yogur y 7,2 kg de quesos y quesillo. Asimismo, en los hogares el consumo aparente de lácteos ha aumentado según se observa a partir del análisis de las tres últimas Encuestas de Presupuestos Familiares (EPF) realizadas en 1987 (IV), 1997 (V EPF) y 2007 (VI), y los productos como leche, queso y yogur se ubican dentro de las quince primeras preferencias de los hogares en el momento de la compra. No obstante, este aumento en la disponibilidad y consumo aparente no se reflejan nacionalmente en las encuestas realizadas por el Ministerio de Salud, que señalan que únicamente un 63,8% de la población declara consumir lácteos, un 44,5% los consume diariamente y solo un 7,3% consume tres lácteos diarios.

Cabe destacar que este consumo aparente de lácteos no alcanza a satisfacer las recomendaciones de calcio diario que indica el *Institute of Medicine* de Estados Unidos y el consumo recomendado que señalan las Guías Alimentarias de Chile, que aconsejan el consumo de tres lácteos diarios.

I. INTRODUCCIÓN

El análisis de los patrones de consumo alimentario es de gran importancia para la planificación y vigilancia alimentaria-nutricional, así como para la orientación de aspectos concernientes a la producción y disponibilidad de alimentos y su relación con el consumo, en términos de alimentos y nutrientes a nivel de grupos de población y hogar.

Del mismo modo, el conocimiento del consumo alimentario es fundamental para la promoción de los alimentos que se encuentran por debajo de las recomendaciones y para la reducción de aquellos que afectan la salud de la población, acciones cuyo objetivo es mejorar las conductas y hábitos alimentarios, además de prevenir las enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas con la dieta.

El perfil epidemiológico y nutricional de la población chilena, así como los hábitos y prácticas alimentarias, han presentado grandes cambios durante las últimas décadas como consecuencia de múltiples factores que han afectado directamente los estilos de vida y patrones alimentarios. Entre estos cambios, puede mencionarse el aumento en los ingresos familiares y el acceso a las nuevas tecnologías que han marcado el aumento del sedentarismo y la adopción de hábitos alimentarios no saludables que conllevan a las enfermedades crónicas no transmisibles.

Entre estas enfermedades se encuentra la osteoporosis, patología asociada al déficit de micronutrientes como el calcio y la vitamina D, y a una alta incidencia de fracturas que se presenta principalmente en mujeres postmenopausia. Esta enfermedad se encuentra asociada al bajo consumo de productos lácteos, aportadores de calcio con biodisponibilidad máxima, lo que constituye un dato preocupante, pues un 95% de la población consume menos de tres veces por semana estos productos, quedando por debajo de las recomendaciones nacionales (tres lácteos diarios) y las internacionales, que definen una ingesta adecuada de 1.000 a 1.300 mg de calcio diario para prevenir las enfermedades asociadas a su déficit.

En este capítulo, el objetivo fundamental es analizar la disponibilidad y el consumo de productos lácteos en la población chilena, y las recomendaciones de consumo adecuadas.

II. DISPONIBILIDAD DE LÁCTEOS PARA LA POBLACIÓN CHILENA

II.A. HOJAS DE BALANCE DE ALIMENTOS

Las hojas de balance de alimentos de un país presentan el suministro alimentario durante un período determinado, su potencial disponibilidad para el consumo humano y las fuentes de suministro y su uso.

Según las hojas de balance de alimentos de FAOSTAT en Chile, la producción de leche ha aumentado considerablemente desde 2.190.000 toneladas en el año 2001 a

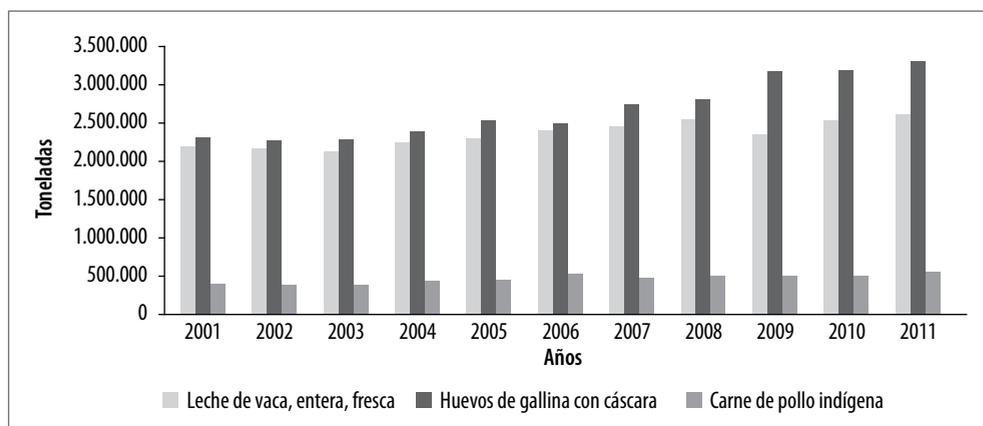
2.620.000 toneladas de leche en el año 2011, presentando una diferencia de 430.000 toneladas durante la década 2001 - 2011; a su vez, la producción de leche aumentó 90.000 toneladas desde el año 2010 al 2011. Cabe destacar que el aumento en la producción de leche ha sido constante a lo largo de los años (Tabla 1 y Figura 1).

TABLA 1. PRODUCCIÓN DE LOS TRES PRINCIPALES PRODUCTOS GANADEROS EN CHILE, EN TONELADAS POR AÑO.

Años	Leche de vaca, entera, fresca	Huevos de gallina con cáscara	Carne de pollo indígena
2001	2.190.000	2.312.300	410.378
2002	2.170.000	2.275.900	379.584
2003	2.130.000	2.275.400	388.674
2004	2.250.000	2.391.000	446.566
2005	2.300.000	2.530.740	457.280
2006	2.400.000	2.481.820	523.650
2007	2.450.000	2.742.000	486.750
2008	2.550.000	2.800.870	510.220
2009	2.350.000	3.167.030	513.840
2010	2.530.000	3.180.810	503.686
2011	2.620.000	3.305.800	562.012

Fuente: FAOSTAT 2013.

FIGURA 1. PRODUCCIÓN DE LOS TRES PRINCIPALES PRODUCTOS GANADEROS EN CHILE, 2001 - 2011.



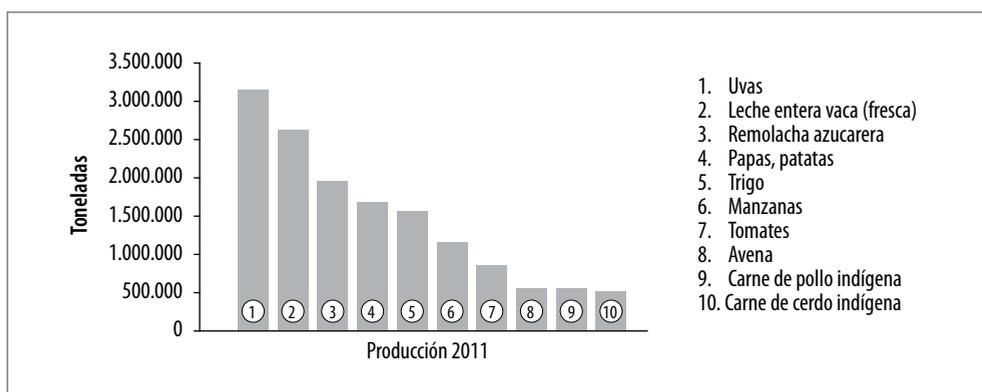
Fuente: FAOSTAT 2013.

La Tabla 2 muestra que la leche se encuentra dentro de los diez principales productos alimentarios y agrícolas de mayor producción durante el año 2011 en Chile, alcanzando el segundo lugar de la lista (Tabla 2 y Figura 2).

TABLA 2. PRODUCCIÓN DE LOS 10 PRINCIPALES PRODUCTOS ALIMENTARIOS Y AGRÍCOLAS EN CHILE, 2011.

Productos	Producción 2011
Uvas	3.149.380
Leche entera vaca (fresca)	2.620.000
Remolacha azucarera	1.951.070
Papas, patatas	1.676.440
Trigo	1.575.820
Manzanas	1.169.090
Tomates	872.485
Avena	563.812
Carne de pollo indígena	562.012
Carne de cerdo indígena	527.905

Fuente: FAOSTAT.

FIGURA 2. PRODUCCIÓN DE LOS DIEZ PRINCIPALES PRODUCTOS ALIMENTARIOS Y AGRÍCOLAS EN CHILE 2011.

Fuente: FAOSTAT 2013.

2.B. ESTADÍSTICAS OFICINA DE ESTUDIOS Y POLÍTICAS AGRARIA (ODEPA)

Según las estadísticas entregadas por ODEPA, la recepción de leche entre el año 2011 y 2012 alcanzó una diferencia de 15.341.559 litros de leche, con un porcentaje de variación entre los años 2012 y 2011 de 0,7%. No obstante, la elaboración total de productos lácteos durante el año 2011 fue de 924.267.910 litros, mientras que durante el año 2012 fue de 965.098.903 litros, presentando un aumento de 40.830.993 litros de un año para otro (Tabla 3).

TABLA 3. RECEPCIÓN DE LECHE Y ELABORACIÓN DE PRODUCTOS LÁCTEOS EN PLANTAS LECHERAS.

Producto	Un.	Años		% Variación
		2011	2012	2012/2011
Recepción de leche	litros	2.103.738.538	2.119.080.097	0,7
Elaboración de leche fluida	litros	369.166.121	389.024.080	5,4
Leche pasteurizada 3,0% m.g.	litros	1.503.479	855.860	-43,1
Leche pasteurizada 2,5% m.g.	litros	6.474.919	4.175.870	-35,5
Leche pasteurizada descremada	litros	525.321	314.968	-40,0
Leche esterilizada con sabor	litros	92.573.222	99.827.914	7,8
Leche esterilizada descremada	litros	71.013.605	80.727.793	13,7
Leche esterilizada	litros	197.075.575	203.121.675	3,1
Elaboración de leche en polvo	kg	92.812.449	93.196.624	0,4
Leche en polvo 28% m.g.	kg	14.181.150	13.491.850	-4,9
Leche en polvo 26% m.g.	kg	53.984.999	49.432.809	-8,4
Leche en polvo 18% m.g.	kg	3.938.031	6.020.200	52,9
Leche en polvo 12% m.g.	kg	1.875.386	4.999.395	166,6
Leche en polvo descremada	kg	18.832.883	19.252.370	2,2
Quesillos	kg	9.134.872	9.048.859	-0,9
Quesos	kg	80.619.584	82.307.190	2,1
Yogur	litros	222.063.393	229.995.654	3,6
Leche cultivada o fermentada	litros	11.125.512	11.638.153	4,6
Crema	kg	31.353.169	34.445.825	9,9
Mantequilla	kg	21.041.340	22.205.116	5,5
Suero en polvo	kg	26.789.688	26.721.134	-0,3
Leche condensada	kg	34.578.871	39.827.973	15,2
Manjar	kg	25.582.911	26.688.295	4,3

Fuente: elaborado por Odepa sobre la base de antecedentes proporcionados por las plantas lecheras.

El consumo aparente expresa la disponibilidad de un producto para una población en un tiempo dado. El cálculo se realiza a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{Consumo Aparente} = (\text{Producción} + \text{Importaciones}) - (\text{Exportaciones} + \text{Otros usos})$$

El consumo aparente per cápita de lácteos en el 2001 fue de 124,9 litros, aumentando en el año 2011 a 138,5 litros, evidenciando una diferencia de 13,6 litros en la década. Del mismo modo, el aumento entre el año 2010 (132,0 litros) y el año 2011 fue de 6,5 litros, y la disponibilidad per cápita diaria durante el 2011 fue de 379,5 ml.

En lo que respecta a los quesos, su consumo aparente en el año 2004 fue de 5,4 kg, aumentando en el año 2011 a 7,2 kg, indicando una diferencia de 1,8 kg/persona. Con estos datos se puede destacar el aumento de 0,8 kg entre los años 2010 - 2011 y puede calcularse la disponibilidad persona/día en el año 2011, que es de 19,7 g.

El yogurt presentó, en el 2004, una disponibilidad de 10,0 kg/persona, valor que se incrementó a 13,8 kg/persona en el año 2011. También se observa un aumento

entre el año 2010 y 2011, el cual alcanza a 1,3 kg/persona y se estima un consumo per cápita/día de 37,8 g de yogurt (Tabla 4).

TABLA 4. EVOLUCIÓN DEL CONSUMO APARENTE PER CÁPITA DE ALIMENTOS EN CHILE 2000 – 2010.

Productos	Unidad	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Carnes	kg/hab	70,5	70,2	70,8	73,7	75,0	79,0	81,0	81,2	79,1	81,9	84,7
Carne bovina	kg/hab	22,1	22,1	23,1	23,9	24,6	21,7	23,5	22,0	22,5	23,6	21,7
Carne ovina	kg/hab	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,4	0,3	0,2	0,3
Carne porcina	kg/hab	17,9	19,4	19,1	18,3	19,3	22,5	23,5	25,0	24,0	24,4	25,6
Carne aviar	kg/hab	29,4	27,6	27,7	30,6	30,3	33,9	33,2	33,3	31,9	33,3	36,7
Otras carnes	kg/hab	0,7	0,7	0,6	0,6	0,5	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5
Lácteos (1)	l/hab	124,9	118,6	125,2	119,4	123,6	129,4	126,0	132,2	126,1	132,0	138,5
Quesos y quesillos	kg/hab				5,4	5,8	6,1	5,6	5,5	5,8	6,4	7,2
Yogurt	kg/hab				10,0	11,8	10,7	10,9	11,9	12,3	12,5	13,8
Huevos	Unid/hab	165,0	168,0	156,0	156,0	152,0	164,0	165,0	168,0	172,0	179,0	185,0
Aceite de Oliva	l/hab	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4	0,5	0,6	0,8
Azúcar	kg/hab	40,2	44,4	32,0	38,8	39,1	33,9	46,5	36,3	43,3	39,9	45,5
Papa	kg/hab	63,0	67,0	56,0	58,0	56,0	69,0	41,0	48,0	45,0	53,0	74,8
Leguminosas	kg/hab	4,5	3,4	3,5	4,0	3,8	4,3	2,7	3,2	3,1	3,0	2,7
Poroto	kg/hab	2,7	1,8	2,0	2,4	2,2	2,4	1,0	1,4	1,6	1,1	1,3
Lenteja	kg/hab	1,0	0,9	0,9	1,0	1,0	1,2	1,0	0,9	0,8	1,1	0,8
Garbanzo	kg/hab	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2
Arveja	kg/hab	0,5	0,4	0,4	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4
Manzana	kg/hab	11,1	10,1	11,0	11,8	12,1	13,4	14,4	13,6	12,7	14,3	13,7
Uva de mesa	kg/hab	5,9	6,4	6,7	6,9	7,1	7,6	7,4	7,5	7,7	7,6	7,9
Plátanos	kg/hab	9,5	9,5	10,0	10,0	10,3	10,3	10,7	10,4	10,6	10,2	10,7
Palta	kg/hab	5,0	3,9	2,7	2,9	3,2	3,2	3,8	2,2	3,9	3,4	3,1
Vino	l/hab	14,5	14,6	16,0	15,8	16,3	14,5	17,9	14,0	18,4	18,9	19,6
Pan	kg/hab	83,0	84,0	86,0	87,0	87,0	86,0	87,0	87,0	85,0	86,0	--
Arroz	kg/hab	11,8	10,7	14,2	10,4	10,4	12,6	11,1	12,1	11,8	10,0	11,1

Fuente: elaborado por ODEPA en base a información de: INE y Aduanas (carne, papas, azúcar, leguminosas, arroz); ODEPA, INE y Aduanas (Lácteos); ASOHUEVO y Aduanas (huevos); CIREN y Aduanas (frutas); FECHIPAN (pan).

(1) Calculado en base a la conversión de la cantidad de litros de leche utilizados para la elaboración de los diferentes productos lácteos a litros de leche equivalentes.

La disponibilidad per cápita de productos lácteos ha crecido a una tasa de 1,0% anual en la última década, y en los últimos 20 años ha registrado un incremento cercano al 25%, reflejándose la incorporación de estos productos en la alimentación familiar. No obstante, es en los últimos tres años cuando se desarrolla el mayor crecimiento en el consumo de estos productos, probablemente como consecuencia del crecimiento económico, mejoramiento de los ingresos, calidad y promoción de los

lácteos, así como de la búsqueda de una alimentación más sana y equilibrada en la ciudadanía. Los quesos y quesillos y el yogurt presentaron un crecimiento anual para los últimos 5 años de 3,4% y 5,1 respectivamente (Tabla 5).

TABLA 5. TASA MEDIA ANUAL DE CRECIMIENTO DEL CONSUMO APARENTE PER CÁPITA DE ALIMENTOS EN CHILE.

Productos	Tasa media anual de crecimiento	
	Últimos 5 años	Últimos 10 años
Carne	1,40	1,85
Carne bovina	0,00	-0,18
Carne ovina	0,00	-2,84
Carne porcina	2,62	3,64
Carne aviar	1,60	2,24
Otras carnes	-3,58	-3,31
Productos lácteos	1,37	1,04
Quesos y quesillo	3,40	-
Yogur	5,12	-
Huevos	2,44	1,15
Aceite de oliva	31,95	14,87
Azúcar	6,06	1,25
Papa	1,63	1,73
Leguminosas	-8,87	-4,83
Poroto	-11,54	-7,05
Lenteja	-8,53	-2,55
Garbanzo	-6,09	-4,04
Arveja	0,28	-0,35
Manzana	0,41	2,17
Uva de mesa	1,52	2,34
Plátanos	-0,09	1,37
Palta	-4,85	-2,53
Vino	6,21	3,06
Pan	0,00	0,40
Arroz	-2,50	-0,61

Fuente: Elaborado por Odepa en base a información de consumo aparente. El consumo de lácteos (quesos, quesillo y yogur) toma antecedentes de la encuesta láctea mayor (Odepa) y de la encuesta láctea menor (INE). Solo se consideran los últimos 5 años, pues la última encuesta solo se inició en 2004.

Sin embargo, a pesar del incremento de la disponibilidad de los productos lácteos en Chile durante los últimos años, aún no se logra el consumo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 160 litros per cápita anuales.

III. CONSUMO DE LÁCTEOS EN LA POBLACIÓN CHILENA

III.A. ESTRUCTURA ALIMENTARIA EN EL HOGAR

En el hogar, las variaciones del gasto absoluto y relativo en alimentos de los hogares del Gran Santiago, permiten apreciar los cambios en la estructura alimentaria para el total de hogares y quintiles de ingreso. En base a los antecedentes de la IV (1987), V (1997) y VI (2007) EPF, se presenta el gasto en alimentos de los hogares entre 1987 y 2007 para el Total de Hogares (TH) y para los quintiles II (QII) y V (QV), representativos de los sectores de menores y mayores ingresos, respectivamente. Se observa que el gasto en alimentos tuvo un incremento progresivo de un 52,9%, 75,9% y 42,4% (TH, QII y QV, respectivamente) entre 2006 y 2007, siendo mayor para los quintiles de menores ingresos e ingresos medios, y de un 41,7%, 57,2 % y 34,7% (TH, QII y QV, respectivamente) entre 1987 y 2007), lo que indica un mejoramiento económico de los hogares, aumentando y diversificando el acceso a los alimentos. A su vez, el gasto relativo, definido, como la ponderación del gasto de cada producto respecto al gasto total en alimentos, disminuye entre 1987 y 2007, representando un 21%, 31,2% y 14,5% (TH, QII y QV, respectivamente) en el 2007, lo que señala que los hogares disponen de mayores económicos para la adquisición de otros bienes (Tabla 6).

TABLA 6. EVOLUCIÓN DEL GASTO ABSOLUTO Y RELATIVO EN ALIMENTOS. TOTAL HOGARES Y QUINTILES DE INGRESO. GRAN SANTIAGO. 1987 - 1997 - 2007.

	TH		QI		QII		QIII		QIV		QV	
	Pesos	%	Pesos	%	Pesos	%	Pesos	%	Pesos	%	Pesos	%
Gasto absoluto y relativo 1987	105.119	32,9	54.146	52,3	70.449	48,4	91.320	42,3	119.987	37,6	187.878	23,1
Gasto absoluto y relativo 1997	148.961	26,8	75.973	42,3	110.961	35,9	135.572	32,9	168.177	25,2	252.963	15,4
Gasto absoluto y relativo 2007	160.782	21,1	87.424	37,4	123.944	31,4	146.747	27,9	178.293	22,4	267.502	14,5
Porcentaje variación 1986-07	41,7		40,3		57,5		48,5		40,2		34,6	
Porcentaje variación 1996-07	7,9		11,5		11,7		8,2		6,0		5,7	
Porcentaje variación 2006-07	52,9		61,5		75,9		60,7		48,6		42,4	

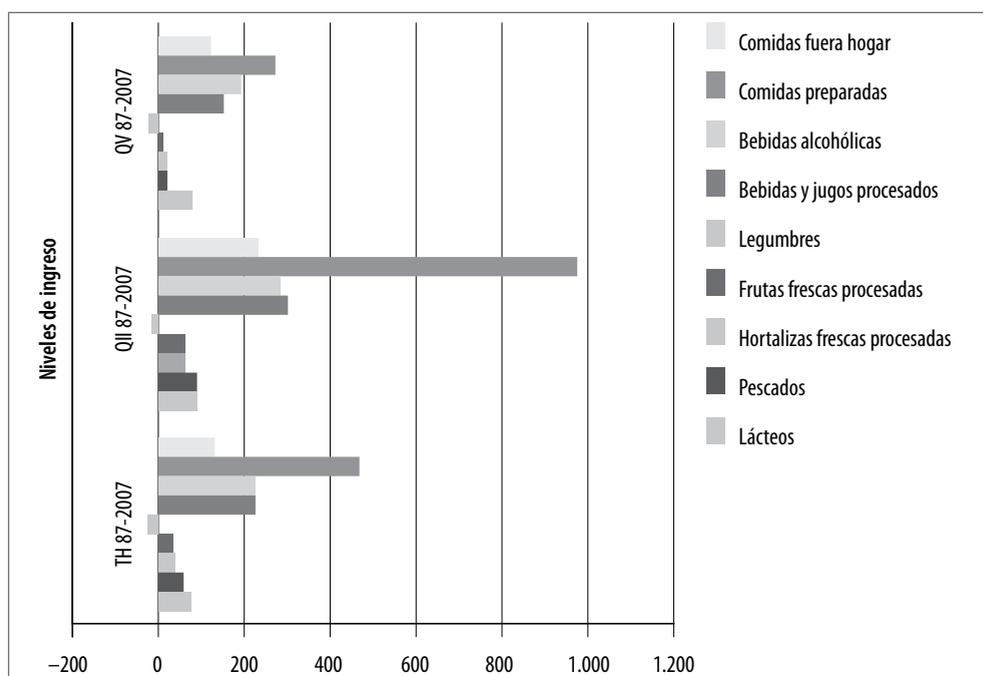
(*)En pesos abril 2007. Deflactado por IPA. Crovetto M; Uauy R. Rev Méd. Chil 2010; 138:1091-1098.

III.B. EVOLUCIÓN DEL GASTO ABSOLUTO Y RELATIVO DE ALIMENTOS LÁCTEOS

El análisis de la evolución del gasto absoluto (cuánto se gasta en pesos) y relativo en alimentos (la ponderación que se le da a un producto) para el Total Hogar y en los

quintiles representativos de los niveles socioeconómicos de menor ingreso y mayor ingreso, permite apreciar las preferencias de los hogares en el momento de comprar los alimentos. Entre 1987 y 2007, los hogares han aumentado el gasto en lácteos, que ocupan el quinto lugar dentro del gasto absoluto y están precedidos por las comidas preparadas, bebidas alcohólicas y/o bebidas y jugos procesados (dependiendo del quintil) y las comidas fuera del hogar (Figura 3). Es importante analizar el lugar que ocupan las bebidas y los jugos procesados, ya que se trata de productos que sin lugar a dudas han desplazado a los lácteos en orden de importancia en el consumo alimentario. Este aspecto es importante a la hora de implementar una campaña que permita derivar el gasto que actualmente se realiza en bebidas y jugos, hacia la compra de productos lácteos, sobre la base de que es posible que la limitación en el consumo de los lácteos no esté relacionada con sus precios, sino con las estrategias de *marketing* utilizadas para promocionar su consumo.

FIGURA 3. CAMBIOS EN EL GASTO ABSOLUTO POR GRUPOS DE ALIMENTOS. TOTAL HOGARES Y QUINTILES DE INGRESO II Y V. GRAN SANTIAGO*. 1987 - 2007.



* En pesos abril 2007. Deflactado por IPA. Crovetto M; Uauy R. Rev Méd. Chil 2010; 138:1091-1098.

III.C. ESTRUCTURA DEL GASTO EN ALIMENTOS

De acuerdo con la cuarta EPF realizada en el período 1986 - 1987, la leche líquida y en polvo ocuparon el sexto y séptimo lugar en la estructura del gasto en alimentos.

No obstante, en la quinta Encuesta (1996-1997) los productos lácteos fueron representados por el queso y la leche en el séptimo y octavo lugar; lo mismo ocurrió durante la sexta EPF, pero agregando un nuevo producto, el yogur, el cual ocupó el doceavo lugar de la estructura del gasto en alimentos (Tabla 7).

TABLA 7. ESTRUCTURA DEL GASTO EN ALIMENTOS SEGÚN GRUPOS DE ALIMENTOS DEL GRAN SANTIAGO. TOTAL HOGAR. 1987 – 1997 – 2007.

Total Hogar 1987-88	%	Total Hogar 1996-97	%	Total Hogar 2006-07	%
Carne vacuno	17,8	Almuerzo fuera del hogar	10,0	Almuerzo fuera del hogar	13,3
Pan	9,9	Carne vacuno	9,2	Pan	8,7
Almuerzo fuera del hogar	6,0	Pan	9,1	Carne vacuno	7,7
Porotos	4,9	Bebidas gaseosas	7,1	Bebidas gaseosas	6,3
Carne de ave	4,0	Carne ave	4,2	Carne de ave	3,7
Leche Líquida	3,3	Cecinas	3,3	Cecinas	3,5
Leche Polvo	3,3	Queso	2,6	Queso	2,6
Cecinas	2,6	Leche	2,2	Leche	2,4
Bebidas	2,5	Tortas, pasteles	1,9	Tortas, pasteles	2,2
Azúcar	2,2	Papa	1,8	Platos preparados	1,9
Aceite	2,1	Helados	1,7	Papa	1,8
Lentejas	2,0	Aceite	1,7	Yogurt	1,7
Sub Total	60,6		54,8		55,8
Otros productos	39,4		45,2		54,2
Total	100,0	Total	100,0	Total	100,0

Fuente: Crovetto M, en base a análisis de la IV; V y VI EPF, INE, Chile.

III.D. CAMBIOS EN EL CONSUMO APARENTE DE PRODUCTOS LÁCTEOS EN EL GRAN SANTIAGO, EN LOS HOGARES

Los cambios en el consumo aparente de lácteos en el Gran Santiago en Chile entre 1987 y el 2007 señalan que el quintil de mayores ingresos es el que tiene un mayor consumo de estos productos, observándose que hay diferencias entre los quintiles. Se observa además una disminución en la compra de productos lácteos en el año 2007 para el quinto quintil, representativo de los sectores de mayor ingreso, lo que podría estar relacionado con el aumento en la compra de otros productos, tales como bebidas y jugos, que podrían estar ejerciendo un efecto de sustitución o desplazamiento de los productos lácteos. Se observa que el consumo de productos lácteos se encuentra por debajo de los consumos recomendados para todos los grupos de hogares (Tabla 8).

TABLA 8. CAMBIOS EN EL CONSUMO APARENTE DE LÁCTEOS GRAN SANTIAGO, CHILE. TOTAL HOGARES Y QUINTILES DE INGRESO (1987 - 2007) G/ML/DÍA PER CÁPITA.

	Total Hogares	Quintil II	Quintil V	Total Hogares	Quintil II	Quintil V
	1987	1987	1987	2007	2007	2007
Leche líquida	86	49	148	73	56	76
Leche en polvo	91	52	190	61	50	80
Queso	3	1	6	12	8	19
Yogurt	2	1	5	27	21	40
Postre de leche	8	5	17	1	0	1

Fuente: Crovetto M, en base a IV y VI Encuestas Presupuestos Familiares, Instituto Nacional de Estadísticas. Chile 2013.

III.E. FRECUENCIA DE CONSUMO DE PRODUCTOS LÁCTEOS EN CHILE. ENCUESTAS NACIONALES DE SALUD

De acuerdo con la Encuesta de Salud 2009-2010 el 7,3% de la población consumía productos lácteos tres o más veces al día, siendo los hombres (8,3%) quienes presentaron mayor porcentaje de consumo que las mujeres (6,2%). El 92,7% de la población refiere consumir menos de tres productos lácteos diariamente siendo mayor el porcentaje de mujeres (93,8%) que el de hombres (91,8%). Así, se observa que un alto porcentaje de personas no cumplen con las recomendaciones dietéticas internacionales, ni las de las Guías Alimentarias (Tabla 9).

TABLA 9. PORCENTAJE DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE PRODUCTOS LÁCTEOS, SEGÚN ANÁLISIS POR SEXO. CHILE 2009 - 2010.

Frecuencia de Consumo	Hombres (%)	Mujeres (%)	Total (%)
Tres o más veces al día	6,2	8,3	7,3
Menos de tres veces al día	14,3	14,6	14,4
Una vez al día	31,7	36,3	34,1
Día por medio	17,2	13,2	15,1
Al menos una vez por semana	18,4	14,9	16,6
Al menos una vez al mes	5,8	5,9	5,9
Nunca	6,4	6,9	6,6

Fuente: Encuesta Nacional de Salud 2009 - 2010.

En la Encuesta de Calidad de Vida y Salud 2006, realizada a mayores de 15 años de ambos sexos y distintos niveles socioeconómicos, el 44,4% contestó que había consumido lácteos (leche, queso o yogur) todos los días durante la última semana antes de la encuesta, en tanto que el 42,9% declaró haberlos consumido tres veces o

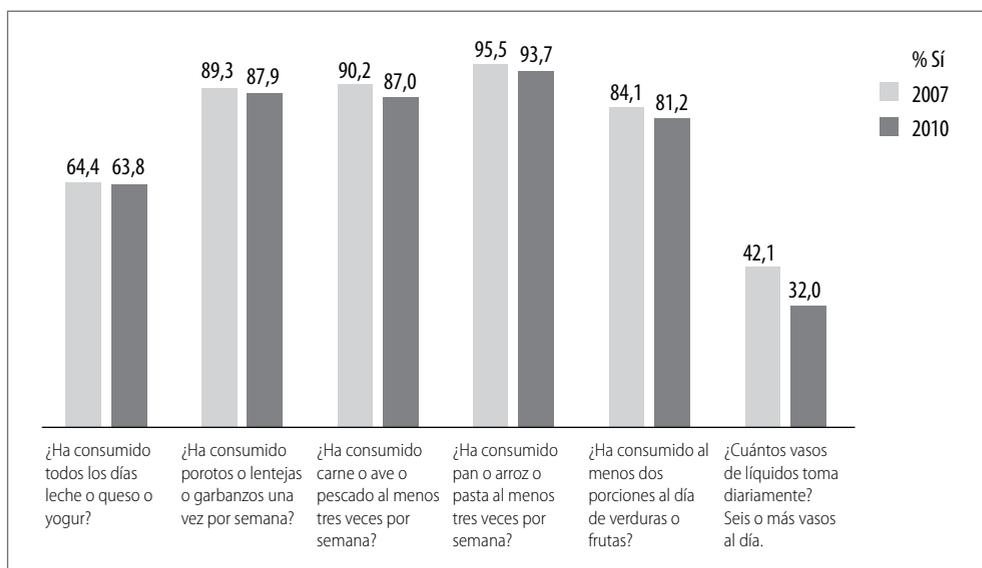
menos en la última semana antes de la encuesta. En relación con el sexo, se observó que las mujeres consumen en mayor porcentaje de lácteos a diario (49,9%) en comparación con los hombres (38,5%), mientras que al realizar el análisis en función de la franja etaria se observó que los grupos que mayor cantidad de lácteos consumen son el comprendido entre los 15 y los 19 años, y el conformado por mayores de 75 años (53,9% y 55,8% respectivamente). El análisis en función de los quintiles de ingreso mostró que los individuos pertenecientes a los quintiles con menores ingresos son quienes menos consumen estos productos, con un porcentaje del 27,5%. Por su parte, los individuos pertenecientes a los quintiles de mayores ingresos presentan un porcentaje mayor de consumo diario de lácteos, con un porcentaje del 63,8% (Tabla 10).

TABLA 10. EN LA ÚLTIMA SEMANA, ¿CON QUÉ FRECUENCIA USTED CONSUMIÓ LECHE, YOGUR, QUESO?

	Todos los días	4 – 6 días a la semana	2 – 3 veces a la semana	1 vez a la semana	Ocasionalmente o nunca
	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)
Sexo					
Hombre	38,5	14,3	18,1	9,4	19,7
Mujer	49,9	11,0	15,8	7,0	16,2
Edad					
15 a 19	53,9	13,6	15,3	5,4	11,8
20 a 44	40,1	13,6	17,5	9,6	19,1
45 a 64	44,4	10,9	17,3	7,8	19,6
65 a 74	46,3	12,3	17,1	6,6	17,8
75 y más	55,8	11,5	13,6	6,6	12,5
Nivel Socioeconómico					
1° Quintil	27,5	11,8	19,8	12,4	28,5
2° Quintil	34,9	12,5	19,7	10,8	22,1
3° Quintil	45,0	11,6	16,9	8,2	18,2
4° Quintil	51,1	14,8	16,3	5,7	12,1
5° Quintil	63,8	12,1	11,9	3,7	8,5
Total	44,5	12,6	16,9	8,1	17,9

Según las Encuestas de Calidad de Vida en la Vejez realizadas durante el año 2007 y 2010, el 64,4% de los encuestados refirió haber consumido lácteos (leche, queso o yogur) durante los últimos seis meses antes de la encuesta, cifra que disminuyó en el 2010 (63,8%) (Figura 4).

FIGURA 4. PREGUNTA ENCUESTA CALIDAD DE VIDA EN LA VEJEZ 2010. “¿EN LOS ÚLTIMOS SEIS MESES...?” (2007 - 2010).



IV. PROGRAMAS ALIMENTARIOS EN CHILE

Es importante señalar que los programas alimentarios existentes en Chile están articulados sobre la entrega de productos lácteos específicos a la población hacia la cual están focalizados, contribuyendo así directamente a alcanzar el consumo recomendado en población vulnerable. Los programas alimentarios en Chile son el Programa Nacional de Alimentación Complementaria (PNAC), que es un programa que entrega alimentos complementarios adecuados a la edad, situación fisiológica, situación nutricional, condición de prematurez y morbilidad asociada en los establecimientos de salud de la red de atención primaria. Este programa se divide además en subprogramas: *PNAC Básico*, *PNAC Refuerzo*, *PNAC Prematuros*, *PNAC Enfermedades Especiales* y el Programa de Alimentación Complementaria del Adulto Mayor (PA-CAM), que es un programa de ayuda alimentaria destinado a prevenir y recuperar el daño nutricional en los adultos mayores. Los productos entregados son Crema Años Dorados y Bebida Láctea.

V. RECOMENDACIONES DE CONSUMO

V.A. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS DEL *INSTITUTE OF MEDICINE*

Según la Encuesta de Calidad de Vida en la Vejez 2010, el 34,5% declara haber padecido artritis durante el último previo a la encuesta, el 15,9% osteoporosis y el 5,8% fractura de cadera o femoral (Figura 4). A su vez, la Encuesta Nacional de Salud 2009 - 2010 indicó una prevalencia de fracturas de un 17,9% para la población general, mostrando a su vez que las mujeres presentan un mayor porcentaje que los hombres (22,4% y 13,7%, respectivamente). La distribución porcentual de acuerdo con las edades, confirmó que a medida que la edad aumenta, la prevalencia de fracturas también lo hace en ambos sexos (Tabla 11).

TABLA 11. ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2009 – 2010. PREVALENCIA DE FRACTURAS POR GRUPO DE EDAD Y SEXO. CHILE 2009 - 2010.

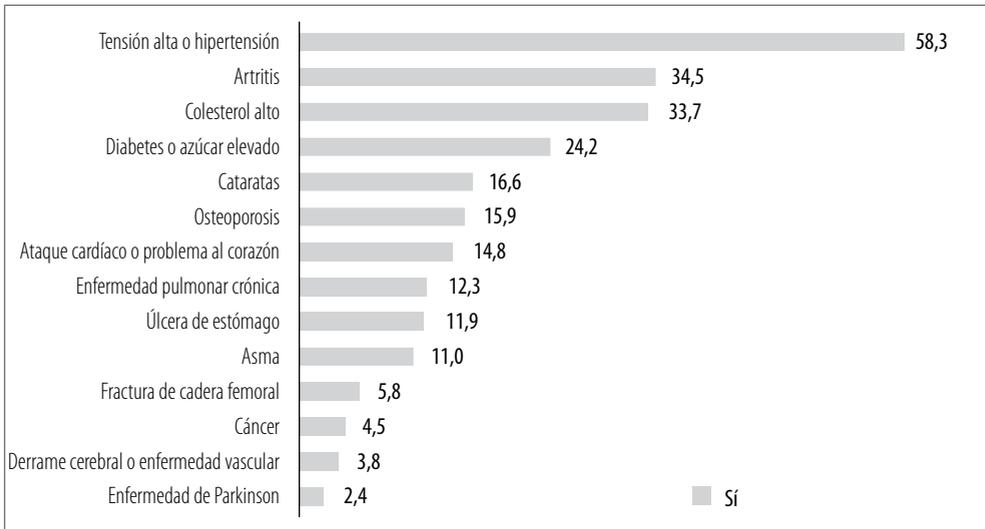
Edad (años)	Hombres	Mujeres	Total
21 - 24	7,6	2,7	5,0
25 - 44	22,6	10,4	16,5
45 - 64	26,8	14,4	20,4
>= 65	24,1	30,5	27,8
Total	22,4	13,7	17,9

Prevalencias % (intervalo 95% de confianza).

Fuente: ENS 2009 – 2010.

En conjunto, el conocimiento de estos antecedentes resulta de suma importancia, pues las enfermedades crónicas caracterizadas por el déficit de calcio y vitamina D como la osteoporosis y otras se encuentran estrechamente relacionadas con la incidencia de fracturas en la población general, siendo mayor en las personas de mayor edad y preferentemente mujeres (Figura 5). El 99% del calcio se encuentra en los huesos y dientes proporcionando rigidez y actuando como reservorio de este mineral, mientras que el otro 1% se encuentra en los tejidos blandos y el líquido extracelular, ayudando a realizar las funciones relacionadas con la acción de las hormonas, señalización intracelular, transmisión nerviosa, contractibilidad neuromuscular y coagulación sanguínea. Los niveles de calcio circulante son regulados por la absorción intestinal, que en el adulto y en condiciones normales es de alrededor del 20-30% del calcio ingerido, y por la excreción renal, aunque también existe pérdida por sudor y por la materia fecal. El calcio ingresa al organismo a través de la ingesta alimentaria, y la cantidad adecuada necesaria de ingestión varía según la edad y estado fisiológico del individuo. Por esto, el Institute of Medicine ha entregado las ingestas dietéticas de referencia, que varían entre los 1.000 y 1.300 mg diarios, siendo mínimas en los niños menores de 4 años, en tanto los niveles máximos de ingesta para este mineral se encuentra entre 1 y 3 g diarios.

FIGURA 5. ENCUESTA CALIDAD DE VIDA EN LA VEJEZ 2010. EN EL ÚLTIMO AÑO “¿HA TENIDO ALGUNO DE LOS SIGUIENTES PROBLEMAS DE SALUD?”.



El rol fundamental de la vitamina D es mantener la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo. Aún cuando es denominada vitamina, su producto final -la 1,25 di OH vitamina D- es en realidad una hormona, la cual junto con la hormona paratiroidea son las responsables de regular las concentraciones plasmáticas de calcio. Esta vitamina es aportada principalmente por la síntesis en piel por acción de la radiación ultravioleta sobre un precursor denominado 7-dehidrocalciferol; asimismo, puede ingresar al organismo a través de la ingesta alimentaria de lácteos, huevos y hongos, entre otros, denominándose en este caso calciferol o D3 y siguiendo la misma ruta metabólica que la vitamina D por síntesis en la piel. Las recomendaciones dietéticas oscilan entre los 600 y 800 UI/día, en tanto que los niveles máximos de ingesta para esta vitamina se encuentran entre 1 y 4 UI/día (Tabla 12).

TABLA 12. REFERENCIAS DIETÉTICAS DE REFERENCIA PARA CALCIO Y VITAMINA D.

Grupo Edad	CALCIO			VITAMINA D		
	Requerimiento promedio estimado	Ración dietética recomendada	Ingesta de nivel superior	Requerimiento promedio estimado	Ración dietética recomendada	Ingesta de nivel superior
0 a 6 meses	*	*	1.000	**	**	1.000
6 a 12 meses	*	*	1.500	**	**	1.500
1 a 3 años	500	700	2.500	400	600	2.500
4 a 8 años	800	1.000	2.500	400	600	3.000
9 – 13 años	1.100	1.300	3.000	400	600	4.000
14 a 18 años	1.100	1.300	3.000	400	600	4.000

19 a 30 años	800	1.000	2.500	400	600	4.000
31 a 50 años	800	1.000	2.500	400	600	4.000
51 a 70 años Hombre	800	1.000	2.000	400	600	4.000
51 a 70 años Mujeres	1.000	1.200	2.000	400	600	4.000
> 70 años	1.000	1.200	2.000	400	800	4.000
14 a 18 años Gestante/Nodriza	1.100	1.300	3.000	400	600	4.000
19 a 50 años Gestante/Nodriza	800	1.000	2.500	400	600	4.000

**Para infantes, la ingesta adecuada es de 200 mg/día de 0 a 6 meses de edad y 260 mg/día de 6 a 12 meses de edad.*

*** Para infantes, la ingesta adecuada es de 400 UI/día de 0 a 6 meses de edad y 400 UI/día de 6 a 12 meses de edad.*

V.B. GUÍAS ALIMENTARIAS

Las Guías Alimentarias son mensajes comunicacionales actualizados y validados en el contexto nacional de cada país. Si bien se basan en recomendaciones nutricionales vigentes, se centran prioritariamente en los alimentos que ayudan a mantener un peso saludable y una salud óptima en las distintas etapas de la vida.

Por lo tanto, las Guías Alimentarias son mensajes educativos que adaptan los conocimientos científicos sobre alimentación y actividad física a las necesidades de información de la población general, considerando su situación de salud y los factores socioculturales que los afectan. En Chile, las nuevas Guías Alimentarias recién propuestas en mayo del 2013 contienen las siguientes recomendaciones.

1. Para tener un peso saludable, come sano y realiza actividad física diariamente.
2. Pasa menos tiempo frente al computador o la tele y camina a paso rápido, 30 minutos al día.
3. Come alimentos con poca sal y saca el salero de la mesa.
4. Si quieres tener un peso saludable, evita el azúcar, dulces, bebidas y jugos azucarados.
5. Cuida tu corazón evitando las frituras y alimentos con grasas como cecinas y mayonesas.
6. Come cinco veces verduras y frutas frescas de distintos colores, cada día.
7. Para fortalecer tus huesos, consume tres veces al día lácteos bajos en grasa y azúcar.
8. Para mantener sano tu corazón, come pescado al horno o a la plancha, dos veces por semana.
9. Consume legumbres al menos dos veces por semana, sin mezclarlas con cecinas.
10. Para mantenerte hidratado, toma 6 a 8 vasos de agua al día.
11. Lee y compara las etiquetas de los alimentos y prefiere los que tengan menos grasas, azúcar y sal (sodio).

La recomendación de lácteos se fundamenta en que su consumo es inferior al 40% de lo recomendado, según grupos de edad y estado fisiológico. Considerando la importancia nutricional del calcio que aportan estos productos, es esencial promover su consumo, enfatizando en la elección de aquellos con menos contenido de grasas y azúcar.

Si se consideran las recomendaciones de tres lácteos bajos en grasas al día y tenemos en cuenta que una porción de leche descremada fluida al 2% (200 ml) aporta 242 mg de calcio, obtenemos que tres lácteos cubren el 63,1% (726 mg) de las recomendaciones dietéticas promedio (1.150 mg de calcio) de un adulto hombre o mujer.

VI. ESTRATEGIAS COMUNICACIONALES PARA PROMOCIONAR CONSUMO DE LÁCTEOS EN CHILE

En Chile, se han efectuado campañas comunicacionales poblacionales para aumentar el consumo de lácteos, como el "Yo Tomo Yo Como", que son promocionadas por la Federación de Productores de Leche (FEDELECHE) cuyas imágenes se asocian a figuras destacadas tanto en el ámbito deportivo, como el profesional y el vinculado al arte. Actualmente se está desarrollando una campaña para la promoción del consumo de leche en la televisión chilena. En este aspecto se sugiere conocer el impacto que estas campañas tienen sobre el consumo de los productos lácteos en la población, considerando además que es una iniciativa atractiva que promueve el consumo de un producto beneficioso para la salud en el área de los alimentos.

VII. CONCLUSIONES

La importancia del consumo de productos lácteos en la reducción de prevalencia de la osteoporosis y fracturas, principalmente en las mujeres, es un tema de vital relevancia para nuestro país.

A pesar de las múltiples acciones que se han realizado en pos del aumento del consumo de los lácteos y del incremento en la disponibilidad de los productos lácteos en las últimas décadas -que se traduce en 134 litros per cápita- la disponibilidad no alcanza los 160 litros per cápita recomendados por la OMS.

En términos del consumo aparente en el hogar, no se alcanza la recomendación de consumo de tres lácteos diarios por persona. En este aspecto, habría que señalar el rol de los programas alimentarios que contemplan la entrega de productos lácteos a las poblaciones vulnerables -en el sentido fisiológico y en el sentido social- que se orientan a cubrir las recomendaciones de calcio. Las iniciativas de la Federación de Productores de Lácteos para promocionar el consumo de productos lácteos, como las campañas comunicacionales orientadas a la población, requieren ser mantenidas en el tiempo e invitan a realizar estudios que permitan evaluar su impacto real sobre

el consumo de lácteos en la población. Asimismo, es necesario estudiar otras iniciativas de promoción con el fin de adaptarlas tanto a los contextos y estilos de vida modernos, como a las motivaciones que tienen las personas para querer poseer o mantener una vida más sana y saludable.

A su vez, resulta fundamental orientar la investigación, producción y comercialización de los productos alimentarios, analizar las estrategias de *marketing*, la educación alimentaria–nutricional y la orientación al consumidor.

El Estado debe continuar con la educación y difusión de las Guías Alimentarias, así como realizar estudios que permitan evaluar aspectos relacionados con las preferencias de los consumidores, en conjunto con las instituciones académicas y la industria alimentaria.

VIII. BIBLIOGRAFÍA CITADA

[1] Crovetto M. Cambios en la estructura alimentaria y consumo aparente de nutrientes de los hogares del Gran Santiago 1988-1997. *Rev Chil Nutr* 2002; 29:24-32.

[2] Crovetto M., Uauy R. Cambios en la disponibilidad de alimentos en el Gran Santiago por quintiles de ingreso. 1988-1997. *Arch Latinoam Nutr* 2008; 58:40-48.

[3] Crovetto M., Uauy R. Cambios en el consumo aparente de nutrientes en el Gran Santiago 1988-1997 en hogares según ingreso y su probable relación con patrón de enfermedades crónicas no transmisibles. *Rev Med Chil* 2010; 138:1091-1098.

[4] Crovetto M., Uauy R. Evolución del gasto en alimentos procesados en la población del Gran Santiago en los últimos 20 años. *Rev Med Chil* 2012; 140:305-312.

[5] Instituto Nacional de Estadísticas. Estructura del gasto de los hogares del Gran Santiago, por grupo quintil de hogares. En: IV Encuesta de presupuestos familiares 1987-1988, v.3. Santiago, Chile: INE; 1989.

[6] Instituto Nacional de Estadísticas. Estructura del gasto de los hogares del Gran Santiago por grupo quintil de hogares. En: V Encuesta de presupuestos familiares 1996-1997. v.3. Santiago, Chile: INE; 1999.

[7] Instituto Nacional de Estadísticas. Estructura del gasto de los hogares del Gran Santiago por grupo quintil de hogares. En: VI Encuesta de presupuestos familiares 2006-2007. Santiago, Chile: INE; 2009.

[8] Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). División de Estadísticas FAOSTAT 2012. Disponible en <http://faostat.fao.org/default.aspx?alias=faostat&lang=es>

[9] Ministerio de Agricultura, Oficina de Estudios y Políticas Agrarias. Boletín de la leche 2012. Febrero 2013.

[10] Ministerio de Agricultura, Oficina de Estudios y Políticas Agrarias. Consumo aparente de principales alimentos en Chile. Agosto 2012.

[11] Ministerio de Salud et al. Encuesta nacional de salud (ENS) Chile 2009 – 2010. Disponible en <http://www.minsal.cl> (consultado en octubre de 2013).

[12] Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública, Departamento de Epidemiología. II Encuesta de calidad de vida y salud, Chile 2006. Disponible en <http://epi.minsal.cl> (consultado en octubre de 2013).

[13] Servicio Nacional del Adulto Mayor et al. Chile y sus mayores. Resultados segunda encuesta nacional calidad de vida en la vejez (2010). Disponible en <http://senama.cl> (consultado en octubre de 2013).

[14] Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública, Departamento de Alimentos y Nutrición. Manual de programas alimentarios. Santiago, 2011. Disponible en <http://www.redsalud.gov.cl> (consultado en octubre de 2013).

[15] Institute of Medicine of the National Academies. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Noviembre, 2010. Disponible en <http://www.iom.edu> (consultado en octubre de 2013).

[16] Institute of Medicine of the National Academies. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Disponible en <http://www.iom.edu> (consultado en octubre de 2013).

[17] Mahan L. K., Escott-Stump S. Nutrición y salud ósea. Parte 4 Nutrición para la salud y el buen estado físico de Krause Dietoterapia. Editorial Elsevier Masson. 12° Edición, pp 614-635.

[18] Ministerio de Salud, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile. Informe Final: Estudio para revisión y actualización de las guías alimentarias para la población chilena. Mayo, 2013.

[19] Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública, División Políticas Públicas Saludables y Promoción. Aprueba norma general N° 148 sobre guías alimentarias para la población. Santiago, Mayo, 2013.

CONSUMO DE CALCIO EN EL URUGUAY: DEL BALANCE NACIONAL A LA INGESTA EN EL HOGAR

María Isabel Bove

isabelbove.ur@gmail.com

- *PhD en Nutrición.*
- *Profesora e Investigadora de la Universidad Católica del Uruguay.*

RESUMEN

La ganadería ha sido la gran protagonista de la historia y de la economía del Uruguay. La leche ha sido históricamente un alimento no solo accesible sino también muy apetecible. La producción láctea ha ido aumentando, alcanzando en el 2011 el récord de 2.145 millones de litros de leche. El 63% de esta producción se exporta fundamentalmente como leches en polvo y quesos. Se estima que los habitantes del país urbano disponen del equivalente a 224 litros de leche por año. El 70% de los lácteos disponibles en el mercado interno provienen de la industria, el 18% de los productores que elaboran quesos artesanales y venden leche cruda y el 12% restante se destina al consumo en los predios rurales.

El consumo aparente de calcio a nivel de los hogares fue analizado a partir del re-procesamiento de la base de datos de la Encuesta de Gastos e Ingresos de los Hogares (ENGIH, INE/2006-2007). El tamaño de la muestra fue de 2.780 hogares para Montevideo y 3.524 para el Interior. El método de recolección fue la entrevista personal, en el hogar. La encuesta relevó información tanto sobre el gasto como sobre las cantidades físicas de alimentos adquiridas durante el período de una semana. Para el presente trabajo no se analizó el consumo de los productos lácteos de los hogares del área rural.

Los productos lácteos aportaron más del 65% del calcio pero resultaron los predictores del consumo total del calcio proveniente de los alimentos (R^2 ajustada = 0,94). Sumadas todas las leches, alcanzaron una media por persona/día de 280 ml, el yogurt 25 g y los quesos 17 g. La leche se consume fundamentalmente fluida y entera. Las leches descremadas y en polvo mostraron muy bajo aporte, al igual que los yogures. De acuerdo con el patrón de consumo identificado, quedó demostrado que para alcanzar el

mínimo aporte de calcio, era necesario además de las leches el agregado de al menos 10 g de queso (OR: 18,1; IC95%: 15,1 - 21,7).

La cantidad de productos lácteos disponible en el hogar resultó muy variable y condicionada por el nivel de los ingresos económicos, así como también por la composición del hogar. Los hogares de menor ingreso (OR: 2,3; IC95%: 2,0 - 2,6) al igual que aquellos donde vivían niños (OR: 1,9; IC95%: 1,6 - 2,2) duplicaron el riesgo de no alcanzar el mínimo de dos porciones de lácteos por día.

El elevado consumo de lácteos en los hogares donde solo vivían adultos y en aquellos que presentaron mayor edad resultó una manifestación de lo apetecibles que son estos productos a lo largo de todo el ciclo vital. Los resultados también pusieron en evidencia la relevancia del aporte de leche en las escuelas como un complemento fundamental del consumo de lácteos en el hogar. Asimismo, la constatación del alto riesgo que tienen los hogares de menores ingresos de no consumir al menos dos porciones/día, señala la necesidad de jerarquizar la leche como un alimento básico en los programas alimentarios. En este sentido, es necesario promover estrategias que contribuyan a proteger el consumo de lácteos y a disminuir las inequidades en la distribución de los mismos.

I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

*“y nos trajo a este lugar, y nos dio esta tierra, tierra que fluye leche y miel”
(Éxodo 3:17).*

Al analizar el consumo de calcio en el Uruguay, se debe tener presente que la producción ganadera ha sido la gran protagonista de la historia y de la economía del país. Se pueden encontrar referencias a la misma hasta en los símbolos patrios. El Escudo Nacional, por ejemplo, tiene un buey, como símbolo de la “abundancia”. La producción ganadera se inició hacia el 1600 cuando el Rey de España autorizó a Hernando Arias de Saavedra (Hernandarias) a transportar y liberar una importante tropa de ganado vacuno en las tierras al este del Río Uruguay, llamadas “tierras sin ningún provecho”, por no tener oro ni metales preciosos. Con el tiempo, los animales se reprodujeron constituyendo una importante riqueza nacional.

La producción comercial de leche se desarrolló como consecuencia del crecimiento de la ciudad de Montevideo. Entre 1860 y 1920 llegó al país una oleada de inmigrantes procedentes de toda Europa, pero fundamentalmente desde España e Italia. De este modo, la población se multiplicó por 14 en tan solo 60 años [1]. Hasta el último cuarto del siglo XIX, la leche consumida en Montevideo provenía de los tambos situados en la planta urbana o en los suburbios. Luego, cuando el ferrocarril permitió transportar la leche, se comenzó a desarrollar la cuenca lechera. De este modo, fueron desapareciendo gradualmente los tambos urbanos, y hacia 1913 el 65% de la leche consumida en Montevideo ya provenía de los establecimientos rurales [2].

Para el proceso de industrialización de los productos lácteos, el surgimiento de CONAPROLE en 1936 fue clave. Esta cooperativa continúa siendo la más importante industria láctea del país. La misma ha sido premiada como la principal exportadora latinoamericana, exportando sus productos a más de 50 países del mundo [3]. De este modo, dadas las condiciones naturales para la producción y las características de la población llegada básicamente desde Europa, la leche ha sido históricamente un alimento no solo accesible sino también muy apetecible.

A lo largo del presente capítulo se analizará la producción de leche, la disponibilidad en el mercado interno y el consumo aparente de calcio a nivel de los hogares.

II. LA PRODUCCIÓN, LAS EXPORTACIONES, EL MERCADO INTERNO Y LA DISPONIBILIDAD DE PRODUCTOS LÁCTEOS

La producción, las exportaciones y la disponibilidad de los productos lácteos fue analizada sobre la base de la información publicada por la Dirección de Estadísticas Agropecuarias (DIEA) del Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca [4].

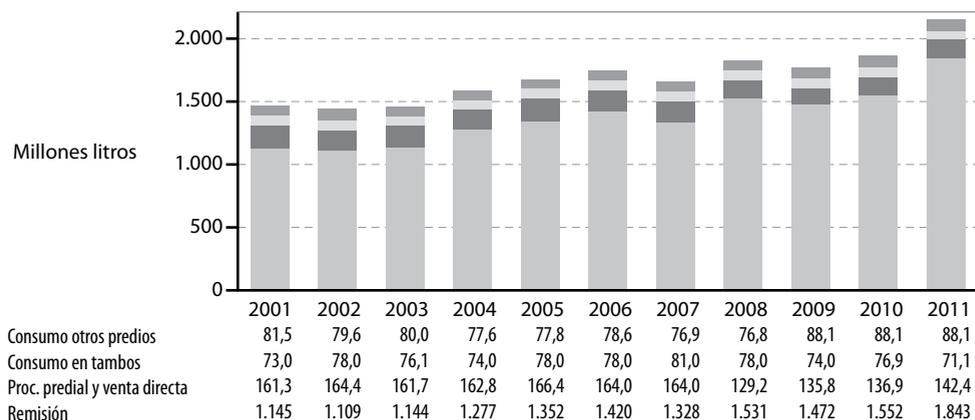
La producción de leche ha mantenido a lo largo de la historia una importante concentración territorial en el sur del país en las zonas de Florida, San José y Colonia. Los productores son unos 4.430, con unas 850 mil hectáreas en producción. El rodeo

lechero significó para el 2011 unas 793 mil cabezas. Uruguay, en la última década, ha tenido un crecimiento en la disponibilidad de lácteos como consecuencia de una producción pecuaria consolidada, una industria exportadora y precios competitivos en el mercado internacional. En el año 2011 el país casi duplicó la producción del año 2002 (1.109,2 litros) con un récord de producción de 2.145 millones de litros de leche. Una proporción muy elevada de la producción nacional, el 86% de los dos mil millones de litros, fue captada por la industria (Figura 1). Los principales productos han sido los quesos y las leches en polvo (Figura 2).

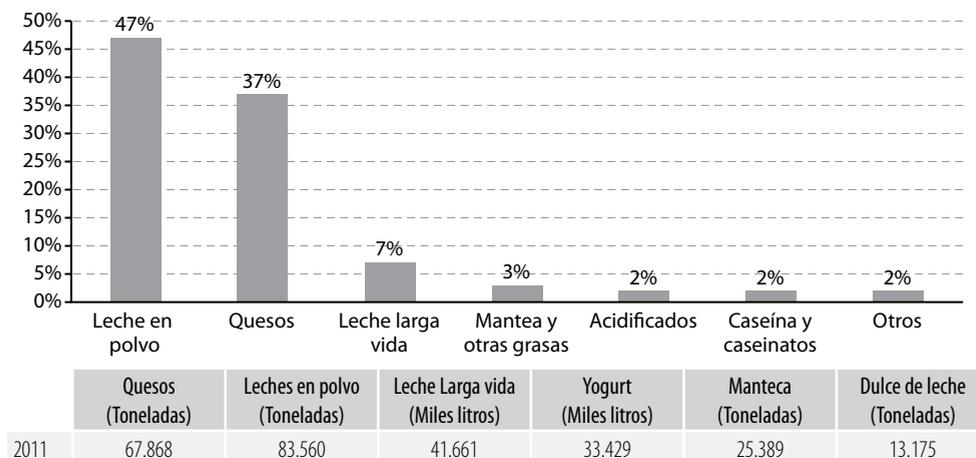
El volumen de lácteos exportados durante el año 2011 se estimó en 1.302 millones de litros de leche equivalente, estimándose el coeficiente de exportación en un 63% (exportado/disponible). El mayor volumen derivó de las leches en polvo (707 millones de litros) y de los quesos (490 millones), acumulando ambos el 92% del total. El precio por tonelada para ese año fue el más alto recibido por estos productos.

Además de la producción nacional, ingresan al país productos importados, que para el año 2011, representaron unos 20,9 millones de litros de leche equivalente, de los cuales un 27% correspondió a los yogures. El 70% de los lácteos disponibles en el mercado interno provienen de la industria, con un consumo en el 2011 equivalente a 513 millones de litros de leche. El 18% proviene de los productores que elaboran quesos artesanales, que no pasan por la industria, y de la venta de leche cruda sin pasteurizar. El restante 12% corresponde a la leche consumida en los predios donde no hay actividad lechera comercial pero ordeñan con destino al personal y la familia (Tabla 1). A lo largo del año 2011 las ventas internas fueron equivalentes a 773 millones de litros, lo que supone cierta estabilidad en el consumo, según se puede observar en la Tabla 1. En relación con la población del país, esto equivaldría a una disponibilidad de 239 litros por persona/año; en el contexto urbano la disponibilidad se estima en 224 litros por persona /año.

FIGURA 1. VOLUMEN Y DESTINO DE LA PRODUCCIÓN TOTAL ANUAL DE LECHE (AÑOS 2001 AL 2011).



Nota: tomado de: MGAP/DIEA ESTADÍSTICAS DEL SECTOR LÁCTEO 2011 Serie Trabajos Especiales N° 309. Enero, 2013.

FIGURA 2. PRODUCTOS LÁCTEOS INDUSTRIALES ELABORADOS EN EL PAÍS (AÑO 2011).

Nota: elaboración propia en base a información: MGAP/DIEA ESTADÍSTICAS DEL SECTOR LÁCTEO 2011 Serie Trabajos Especiales N° 309. Enero, 2013.

TABLA 1. EXPORTACIÓN Y CONSUMO HUMANO APARENTE DE LÁCTEOS EN LITROS EQUIVALENTES (MILLONES LITROS) POR AÑO SEGÚN TIPO DE CONSUMO. PERÍODO 2007-2011.

		Años				
		2007	2008	2009	2010	2011
Exportación	(millones litros)	974	901	1.230	1.118	1.302
Consumo interno (millones litros)		708	685	754	785	773
Productos industriales		463	469	520	550	534
Proces. predial y venta directa		164	129	136	137	142
Consumo en tambos		10	10	10	10	9
Otros predios		71	77	88	88	88
Población (miles)		3.241	3.241	3.241	3.241	3.241
Consumo/por persona (litros/año)		218	211	233	242	239

Tomado de: MGAP/DIEA ESTADÍSTICAS DEL SECTOR LÁCTEO 2011 Serie Trabajos Especiales. Enero, 2013.

III. DE LA DISPONIBILIDAD AL CONSUMO APARENTE EN LOS HOGARES

III.A. LA METODOLOGÍA

El consumo aparente de calcio a nivel de los hogares fue analizado a partir del re-procesamiento de la base de datos de la Encuesta de Gastos e Ingresos de los Hogares (ENGIH, INE/2006-2007). Una descripción detallada de la metodología con que se realizó dicha Encuesta ha sido publicada [5].

El universo investigado fue el conjunto de todos los hogares particulares de residentes en el país. El diseño de la muestra fue aleatorio, estratificado, por conglomerados y polietápico. El tamaño de la muestra fue de 2.780 hogares para Montevideo, 2.064 en las localidades de más de 5.000 habitantes del Interior y de 1.260 en las localidades pequeñas. Para el presente trabajo no se analizó el consumo de los productos lácteos de los hogares del área rural, ya que no fue posible distinguir entre la leche destinada al consumo humano y animal.

El método de recolección fue la entrevista personal en el hogar en varias etapas con uno o más informantes. El período de realización de la encuesta fue desde noviembre 2005 a marzo 2007. La encuesta relevó información tanto sobre el gasto como sobre las cantidades físicas de alimentos adquiridas durante el período de una semana. El informante fue instruido para anotar en una libreta especial todos los alimentos y bebidas que se adquirieran durante la semana, registrando el gasto (\$), la cantidad de unidades adquiridas, el tamaño de las unidades y el volumen en litros o el peso en kilogramos. Asimismo, se les pidió registrar todas las comidas realizadas fuera del hogar consignando el nombre de la preparación, la cantidad de porciones al igual que el tipo y el volumen de bebidas (alcohólicas, dietéticas y normales).

La información fue ingresada a una base de datos especialmente diseñada para asegurar la consistencia entre las cantidades ingresadas y el gasto efectuado por el hogar. De este modo las cantidades de alimentos ingresadas fueron chequeadas y cuando fue necesario se realizaron correcciones basadas en procedimientos previamente estandarizados. El programa incluyó una base de 1.470 alimentos y bebidas con su valor económico en el mercado (con mínimos y máximos aceptados) y el tamaño de las unidades con su peso o volumen correspondiente. Mientras se desarrolló la encuesta, se realizaron controles de calidad, con análisis parciales verificando los consumos según estrato geográfico y nivel de ingreso del hogar. De este modo, los encuestadores fueron informados y capacitados respecto de las inconsistencias detectadas, y se hicieron los ajustes necesarios. Al final de la toma de datos, 1.585 alimentos, bebidas y platos preparados habían sido registrados.

El consumo aparente de alimentos, bebidas y comidas preparadas registrado por todos los hogares durante el período de la encuesta (una semana) fue expandido al mes. Para estimar el consumo por persona y por día (per cápita), se consideró el número de integrantes del hogar presentes durante la semana del estudio, incluyendo visitas o personal que consumiera alimentos en el hogar.

Para estimar el contenido de calcio de los alimentos, se recurrió a las Tablas de composición de alimentos [6, 7]. Sobre la base de estas Tablas, se elaboró una Tabla *ad hoc* con el contenido de calcio de los 1.585 alimentos y bebidas que se habían ingresado a la base de datos.

La principal limitación de la metodología de la ENGIH es que no permite conocer la distribución intrafamiliar de los alimentos y de las bebidas, no contempla el estudio de los sobrantes, ni los alimentos y/o preparaciones que se desechan por diferentes motivos, o los que se destinan a la alimentación de mascotas.

III.B. LOS LÁCTEOS EN LOS HOGARES

El 10% del presupuesto alimentario fue destinado a la compra de productos lácteos, representando estos una parte sustantiva de la canasta (Figura 3). Según los datos de la Encuesta, el 98% del total de los hogares adquirieron en la semana de referencia productos panificados y cereales, el 96% lácteos (el 90% de los hogares habían adquirido leche y el 54% quesos), el 90% carnes, el 90% hortalizas, el 88% bebidas y refrescos no alcohólicas y el 72% frutas.

En la Tabla 2 se puede observar el consumo aparente de lácteos en el hogar, expresado en mililitros (ml) o gramos (g) por persona/día, como también su equivalente en leche en litros (l) persona/año. Sumadas todas las leches alcanzaron una media por persona/día de 280 ml, el yogurt 25 g y los quesos 17 g. La leche más consumida resultó la leche entera pasteurizada (2,6% de grasa). La leche descremada o semidescremada (<1,5% de grasa) representó poco más de una décima parte que la leche entera. El consumo aparente de la leche cruda de tambor sin pasteurizar resultó levemente superior a la leche descremada. La cantidad de leche en polvo adquirida por los hogares fue muy baja. Un poco más relevante resultó la leche en polvo distribuida por los programas alimentarios.

Si se confronta la disponibilidad de leche equivalente en las ciudades analizada previamente (224 l persona/año) con el consumo aparente de los hogares estudiado según la ENGIH (185 l persona/año), se observa una brecha de 39 litros por persona/año. Esta diferencia podría deberse a que una parte de la leche en polvo, las cremas, la manteca, el dulce de leche al igual que algunos subproductos como el suero de la leche, son utilizados como insumos para la industria alimentaria, por lo que una fracción relevante no es adquirida directamente por los hogares. Por otro lado las comidas preparadas consumidas fuera y dentro del hogar también contienen productos lácteos. Además, por su metodología, la ENGIH podría no estar captando la totalidad de lácteos que son consumidos en las escuelas y de los jardines infantiles, los cuales se estiman en aproximadamente 32 litros por niño/año.

FIGURA 3. PORCENTAJE DEL GASTO EN ALIMENTACIÓN DESTINADO A LA COMPRA DE LÁCTEOS.

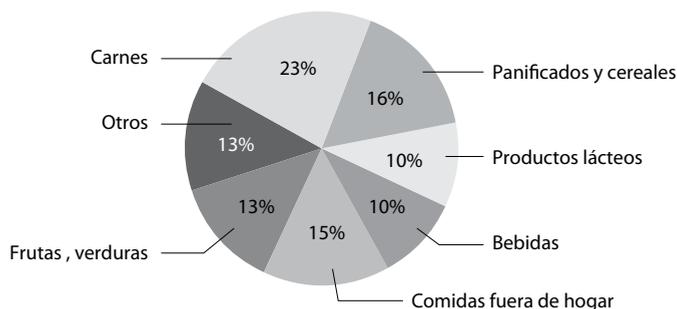


TABLA 2. CONSUMO APARENTE MEDIO POR PERSONA/DÍA/AÑO Y EQUIVALENTE EN LITROS DE LECHE SEGÚN ENGIH 2006/2007.

	persona /día ml o g	Equivalente en leche (l/persona / año)*
Leche común entera, pasteurizada	209,9	76,6
Leche entera larga vida	1,2	0,4
Leche descremada,	26,0	9,5
Leche descremada larga vida en caja	1,0	0,4
Leche de tambo no pasteurizada	34,0	12,4
Leches, otras (saborizadas)	4,8	1,8
Leche consumida en cafeterías	3,1	1,1
Leche en escuelas y cuarteles	0,9	0,3
Leche en polvo	0,3	1,1
Leche en polvo en Programas de complementación alimentaria	3,0	10,9
Yogurt común, frutado, dietético y bio yogurt	25,0	3,3
Quesos untables, ricota, queso blanco, requesón, quesos fundidos	1,4	4,1
Queso rallado	2,0	7,3
Queso mozzarella y de sándwich	3,6	10,5
Quesos frescos, otros	6,3	18,4
Quesos especiales: Camembert, Brie, Mascarpone, de cabra, de oveja	0,1	0,3
Queso duro o semiduro	1,2	4,4
Queso en sándwiches preparados	2,0	0,3
Queso muzzarella en pizzas	0,7	0,2
Otros consumidos fuera del hogar	2,8	9,0
Dulce de leche	4,3	7,8
Crema doble	0,6	0,9
Manteca	2,4	2,6
Helados, postres y flanes preparados	6,1	0,8
Complementos nutricionales y fórmulas infantiles	0,1	0,4
Total		185,0

* La leche equivalente se estimó usando los mismos coeficientes que usa el MGAP.

III.C. EL CONSUMO DE CALCIO A NIVEL DE LOS HOGARES. EL CALCIO LÁCTEO

Habitualmente, para conocer el consumo de calcio de los alimentos se suele estudiar el consumo de productos lácteos y se asume que ello representa el consumo de calcio alimentario. Sin embargo, otros productos también contienen calcio en menores proporciones y, al ser consumidos en grandes cantidades, pueden representar un porcentaje nada despreciable en el global de la ingesta de calcio. Según se puede apreciar en la Figura 3 los productos lácteos aportaron el 65,4% del calcio total de los alimentos de la dieta; los panificados, harinas, arroz y otros cereales el 8,7%, las hortalizas y frutas el 12,2% (papas y boniatos el 5,8%; verduras 3,6%; frutas el 2,8%), la comidas consumidas

fuera del hogar el 4,3%, las carnes el 1,7%, los pescados y mariscos el 0,7%, los huevos el 1,5%, y las lentejas, porotos y otras leguminosas por su escaso consumo tan solo el 0,6% del total del calcio. Como es de esperar, los aceites y grasas, las bebidas no alcohólicas, las bebidas alcohólicas y el azúcar no aportaron calcio. Otros alimentos reportaron el restante 4,4% del calcio.

El consumo aparente promedio de calcio por persona/día proveniente de la totalidad de los alimentos fue de 729 mg (IC95%: 716 - 742), más alto en Montevideo 815 mg (IC95%: 793 - 836) que en el interior del país 659 mg (IC95%: 643 - 675), $p < 0,0001$ (Tabla 3).

Como era de esperar, el consumo de calcio no presentó una distribución normal. En la Figura 5 se puede observar el consumo aparente de calcio según percentilos P 10, P 15, P 25, P 50, P 75 y P 90. A partir del P 50, se puede observar una marcada pendiente en la curva, lo que refleja un incremento relevante en la cantidad de calcio que se consume en estos hogares.

El calcio proveniente de los lácteos supuso un aporte medio de 477 mg persona/día (IC95%: 466 - 488) lo que representó, como ya fue analizado, en promedio el 65,4% (IC95%: 65,1 - 65,7) del total del consumo de calcio proveniente de los alimentos (Tabla 3).

Las leches, en su conjunto, a su vez representaron el 44,6% del total de calcio del día (IC95%: 43,6 - 45,6), siendo más alto el consumo de leche en el interior del país (51,1%) que en Montevideo (38,0%), con $p < 0,001$. La leche más consumida fue la leche entera, que aportó casi un tercio del total del calcio de la dieta; la leche cruda de tambo sin pasteurizar significó un aporte relevante en el interior del país y nulo en Montevideo. Por su parte, la leche descremada aportó un 4,3% del calcio de la dieta (Tabla 4).

Luego de la leche -según importancia en el aporte de calcio- le siguen los quesos, los cuales aportaron el 18,3% del total, con un mayor consumo en Montevideo que en el interior del país (23,5% y 13,0% respectivamente), con $p < 0,0001$. El yogurt aportó en promedio el 4,4% del calcio y los postres de leche un 2,0% (Tabla 4).

En la Tabla 5 se puede observar que, según un análisis de regresión lineal múltiple, la predicción de la ingesta total de calcio estuvo dada por el consumo de calcio lácteo (R^2 ajustada = 0,94). En el modelo solo se consideró el calcio lácteo, dejando de lado el calcio de otros alimentos, como los panificados, cereales, frutas, tubérculos, hortalizas y carne (Tabla 8).

FIGURA 4. ORIGEN DEL CALCIO APORTADO POR LOS ALIMENTOS.

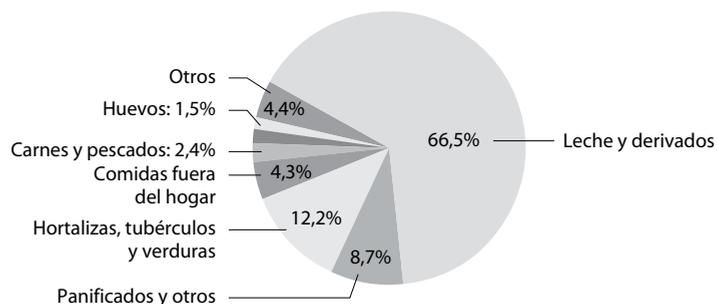


TABLA 3. CONSUMO PROMEDIO DE CALCIO (MG) POR PERSONA/DÍA SEGÚN DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y PORCENTAJE DEL CALCIO LÁCTEO SOBRE EL TOTAL.

	n	Calcio total mg		Calcio lácteo mg		Calcio lácteo/ total
		Media	IC95%	Media	IC95%	%
Montevideo	2.633	815	793 a 836	539	522 a 557	66,2%
Interior Loc. Grandes	2.017	672	651 a 694	438	420 a 455	65,1%
Interior Loc. Pequeñas	1.231	639	615 a 663	408	388 a 428	63,9%
Total	5.881	729	716 a 742	477	466 a 488	65,4%

FIGURA 5. PERCENTILES DE DISTRIBUCIÓN DEL CONSUMO DE CALCIO TOTAL EN MONTEVIDEO Y EL INTERIOR DEL PAÍS (MG/PERSONA/DÍA).

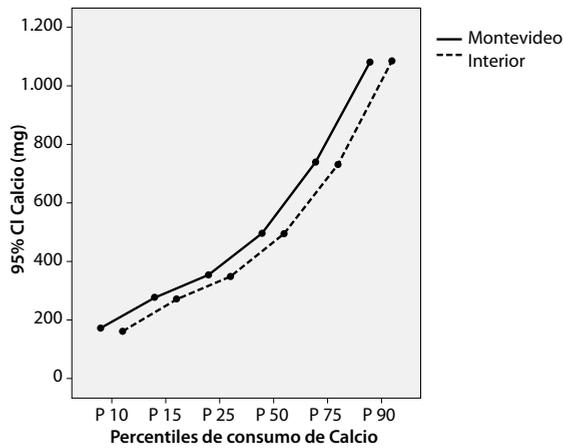


TABLA 4. APORTE DE CALCIO EN MG Y PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE LAS LECHE, LOS QUESOS, EL YOGURT, LOS POSTRES DE LECHE, LOS PANIFICADOS Y CEREALES, LAS HORTALIZAS, TUBÉRCULOS Y FRUTAS Y LAS CARNES Y PESCADOS.

	Montevideo		Interior		Total	
	mg Ca/día/persona	% sobre el total Ca	mg Ca/día/persona	% sobre el total Ca	mg Ca/día/persona	% sobre el total Ca
Leches todas	310	38,0%	337	51,1%	325	44,6%
· Leche entera	254	31,2%	198	30,0%	223	30,6%
· Leche descremada	48	5,9%	18	2,7%	31	4,3%
· Leche de tambo	0	0,0%	95	14,4%	52	7,2%
· Leche en polvo	2	0,3%	3	0,4%	3	0,4%
· leche progr. alimentarios	5	0,6%	24	3,6%	15	2,1%
Quesos	192	23,5%	86	13,0%	133	18,3%
Yogurt	40	4,9%	27	4,0%	32	4,4%
Dulce, y postres de leche	19	2,3%	10	1,6%	14	2,0%
Panes y cereales	56	6,9%	61	9,2%	59	8,0%
Hortalizas y frutas	80	9,9%	71	10,8%	75	10,3%
Carnes y pescados	19	2,3%	15	2,3%	17	2,3%
Otros	99	12,1%	48	8,0%	73	10,0%

TABLA 5. VARIABLES PREDICTORAS DEL CONSUMO DE CALCIO TOTAL SEGÚN REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE CON EL CONSUMO TOTAL DE CALCIO COMO VARIABLE DEPENDIENTE (EN MG DE CALCIO/DÍA) Y EL CALCIO PROVENIENTE DE LOS LÁCTEOS, PANIFICADOS Y CEREALES, FRUTAS, TUBÉRCULOS Y HORTALIZAS Y EL DE LA CARNE COMO VARIABLES INDEPENDIENTES.

Variables predictoras calcio total	Coefficiente regresión (B)	IC95% de B	R	R2	R2 ajustado	p
Calcio lácteo	1,15	(1,14 - 1,16)	0,97	0,94	0,94	<0,0001

IV. PORCIONES DE LÁCTEOS SEGÚN QUINTILES DE CONSUMO DE CALCIO

En la Tabla 6 se detalla el consumo aparente de leche, quesos y yogurt en gramos o mililitros según quintiles de distribución de consumo de calcio del total de los alimentos. Asimismo, el consumo de los lácteos se expresa en porciones, considerando una porción de lácteos como el equivalente a un aporte de 250 mg de calcio.

El 20% de hogares que mostraron el más bajo consumo (Q1) no alcanzaron la mitad de una porción de lácteos/persona/día. Una porción de lácteos/persona/día adquirieron los hogares del Q2. La mediana de la población (Q3) consumió una porción y medio de lácteos conformada por 259 ml de leche, 10 g de queso y 19 g de yogurt. Los hogares del Q4 mostraron un consumo mayor a las dos porciones y los del quintil de mayor consumo (Q5) sobrepasaron la recomendación de tres lácteos por día.

En la Tabla 7 se puede observar que casi el 100% de los hogares que consumieron al menos 2 porciones de lácteos/persona/día alcanzaron los 600 mg de calcio/día. La leche y el queso, ambos resultaron necesarios para asegurar este mínimo aporte. Un consumo inferior a los 250 ml de leche/día OR: 26,3 (IC95%: 22,1 - 31,2) e inferior a 10 g de queso OR: 18,1 (IC95%: 15,1 - 21,7) incrementó el riesgo de no cubrir los 600 mg de calcio (Tabla 8).

TABLA 6. PORCIONES DE LÁCTEOS (1 PORCIÓN = 250 MG DE CALCIO/DÍA) SEGÚN QUINTILES DE CONSUMO.

Consumo calcio	Leches todas (cc)	Quesos (g)	Yogurt (g)	N° Porciones de lácteos *
Quintiles	Media IC95%	Media IC95%	Media IC95%	Media IC95%
Q1	68 (65-73)	1,8 (1,5-2,1)	6 (5-6)	0,38 (0,3-0,4)
Q2	178 (172-183)	4,5 (4-5)	12 (10-14)	1,0 (0,9-1,0)
Q3	259 (251-266)	9,5 (9-10)	19 (17-22)	1,5 (1,5-1,6)
Q4	359 (349-369)	16 (15-17)	30 (27-34)	2,3 (2,2-2,3)
Q5	536 (516-556)	46 (43-48)	62 (55-68)	4,3 (4,2-4,4)
Total	280 (274-287)	16 (15-17)	26 (24-28)	1,9 (1,8-1,9)

* Una porción de lácteos fue el equivalente a un aporte de 250 mg de calcio.

TABLA 7. PORCENTAJE DE HOGARES QUE ALCANZARON A CONSUMIR 600 MG O MÁS DE CALCIO SEGÚN NÚMERO DE PORCIONES DE LÁCTEOS, ML DE LECHE Y GRAMOS DE QUESO AL DÍA .

Consumo	600 mg o más de calcio	< 600 mg de calcio
Porciones lácteos/día *		
1,5 porciones o menos	231 /(22,6%)	789(77,4%)
Entre 1,5 porciones y 2 porciones	558 (65,2%)	298 (34,8%)
Más de 2 porciones	2.081 (99,4%)	13 (0,6%)
Leche		
< 250 ml	767 (25,0%)	2.303 (75,0%)
>= 250 ml	2.219 (80,3%)	546 (19,7%)
Queso		
<10 g	1.284 (34,5%)	2.441 (65,5%)
>= 10 g	1.707 (79,3%)	439 (20,5%)

* Una porción de lácteos fue el equivalente a un aporte de 250 mg de calcio.

TABLA 8. CONSUMO < 250 ML LECHE Y < 10 G DE QUESO COMO FACTOR DE RIESGO PARA NO CUBRIR 600 MG DE CALCIO AL DÍA SEGÚN REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA.

Consumo < 600 mg calcio	B	Sig.	OR IC 95%
< 250 ml leche	3,2	<0,0001	26,3 (22,1-31,2)
< 10 g de queso	2,9	<0,0001	18,1 (15,1-21,7)

V. FACTORES CONDICIONANTES DEL CONSUMO DE LÁCTEOS

En la Figura 5 se puede observar que el consumo de calcio lácteo se asoció positivamente al ingreso económico mensual per cápita (\$) del hogar. El producto lácteo más estrechamente asociado al ingreso del hogar fue el queso ($r = 0,390$). El calcio proveniente de la leche entera ($r = 0,155$) mostró una menor asociación con el ingreso. El yogurt ($r = 0,224$) al igual que los postres y los dulces de leche ($r = 0,239$) si bien también se mostraron positivamente asociados al ingreso, por la cantidad y frecuencia con que se consumieron reportaron menor cantidad de calcio a la dieta. Por su parte, como es de esperar el calcio proveniente de la leche de tambo cruda sin pasteurizar ($r = -0,188$) al igual que el de los programas alimentarios del estado ($r = -0,287$) mostraron una asociación negativa con el ingreso económico del hogar (Figura 7).

Contrario a lo que se podría suponer, no se detectó un mayor consumo de calcio lácteo entre los hogares donde vivían niños. El consumo de calcio lácteo promedio resultó significativamente inferior en los hogares con niños (367 mg/día; IC95%: 356 - 378) (Figura 8 y Tabla 9). Estos hogares duplicaron el riesgo de no alcanzar el mínimo de dos porciones de lácteos por día OR: 1,9 (IC95%: 1,6 - 2,2). En un estudio desarrollado en las escuelas de la Administración Nacional de Educación Pública

(ANEP) se constató un consumo aparente de 562 mg (550 - 580) de calcio lácteo [8]. Una alta proporción de los niños consumían leche durante el horario escolar. La ANEP, con la oferta de un vaso diario de 200 ml de leche para cada niño durante 5 días a la semana durante un promedio de 8 meses al año, seguramente contribuye a aumentar el consumo de calcio en este grupo de población.

Por su parte, entre los hogares donde vivían solo personas adultas, cuando la edad promedio fue mayor de 65 años el consumo de calcio lácteo resultó significativamente más alto (650 mg; IC95%: 630 - 689) y 498 mg (IC95%: 480 - 516) en mayores y menores de 65 años respectivamente (Figura 9).

Los hogares que presentaron un mayor riesgo de un consumo inferior a las dos porciones de lácteos por día según el modelo de regresión logística, fueron los hogares con un ingreso menor al quintil 4 OR: 2,3 (IC95%: 2,0 - 2,6), donde vivían niños OR: 1,9 (IC95%: 1,6 - 2,2) y aquellos hogares donde los adultos manifestaban una edad menor a los 45 años OR: 1,6 (IC95%: 1,4 - 1,9) (Tabla 9). Si bien en el interior el consumo resultó inferior, vivir en el interior del país no significó un factor de riesgo para un menor consumo de calcio.

FIGURA 6. CONSUMO MEDIO DE CALCIO LÁCTEO SEGÚN DECILES DE INGRESO PER CÁPITA DE LOS HOGARES.

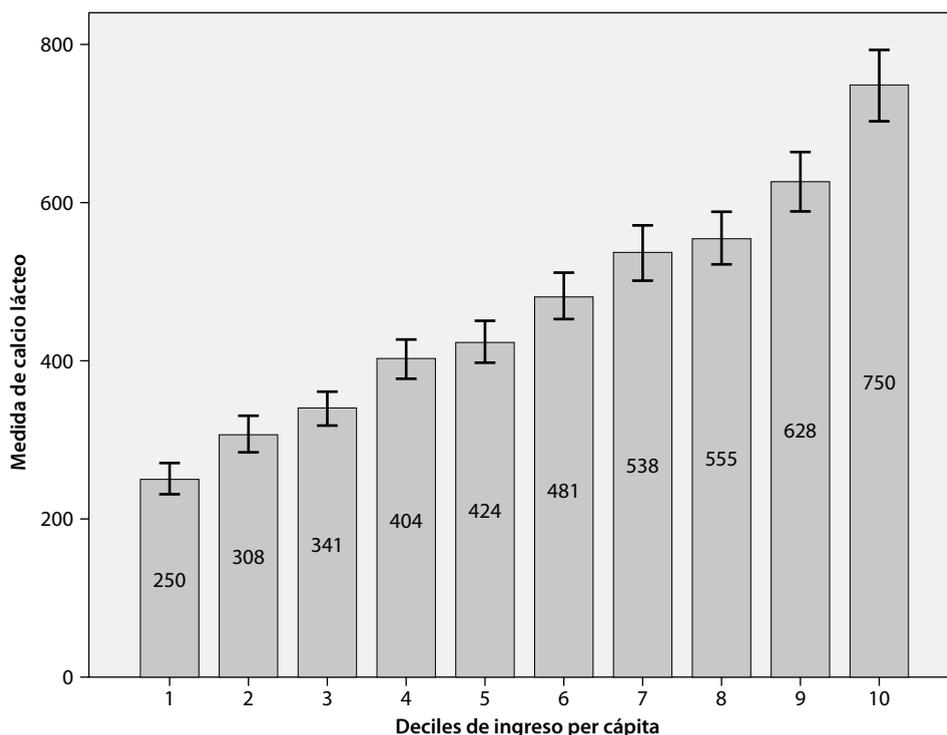


FIGURA 7. CONSUMO APARENTE MEDIO DE CALCIO LÁCTEO PROVENIENTE DE LA LECHE PASTEURIZADA, LOS QUESOS, YOGURT, DULCES Y POSTRES, LECHE CRUDA Y DE LOS PROGRAMAS ALIMENTARIOS DEL ESTADO SEGÚN DECILES DE INGRESO PERCÁPITA DE LOS HOGARES.

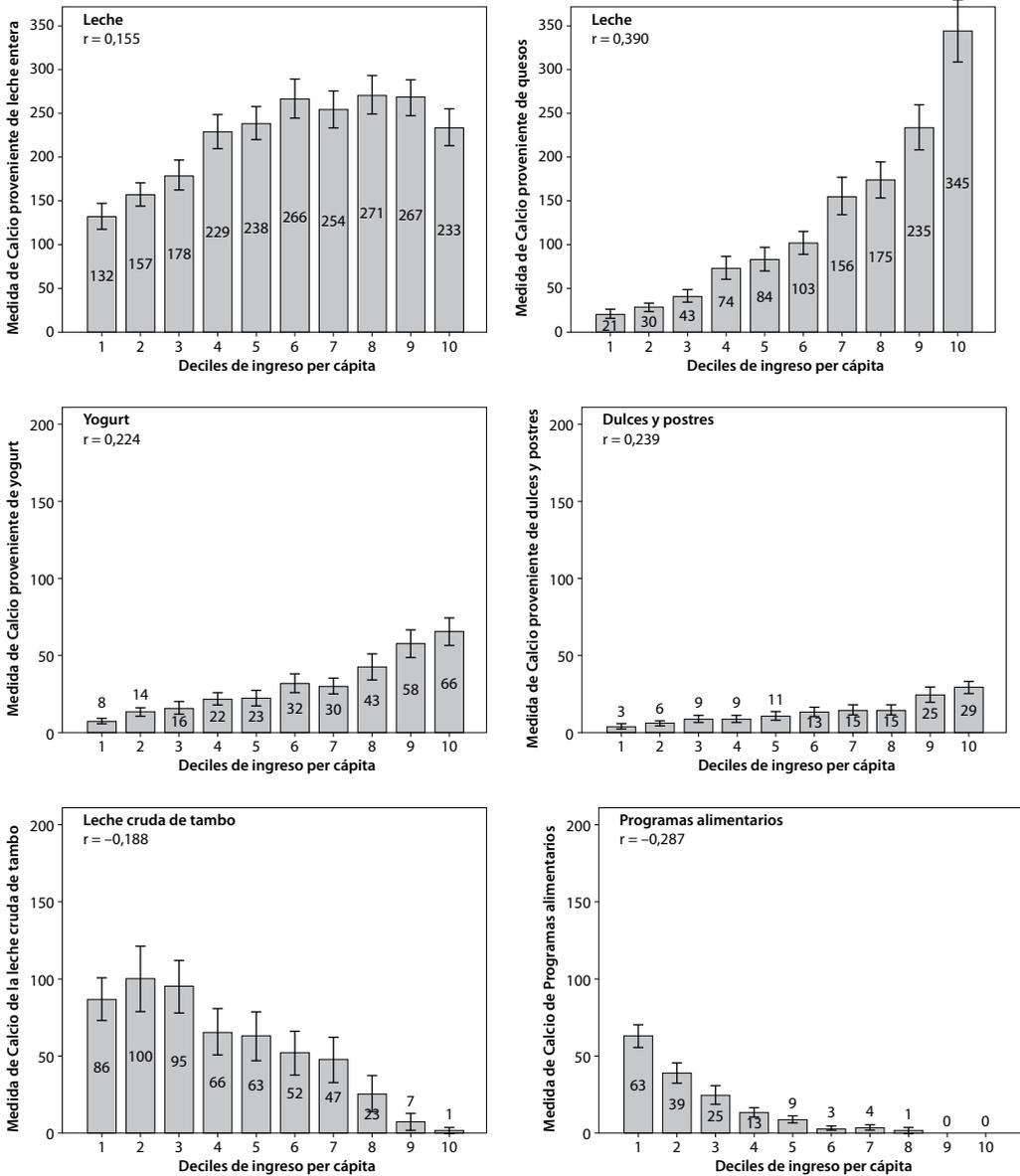


GRÁFICO 8. CONSUMO APARENTE MEDIO DE CALCIO LÁCTEO SEGÚN PRESENCIA DE NIÑOS (< 18 AÑOS) Y QUINTILES DE INGRESO DEL HOGAR.

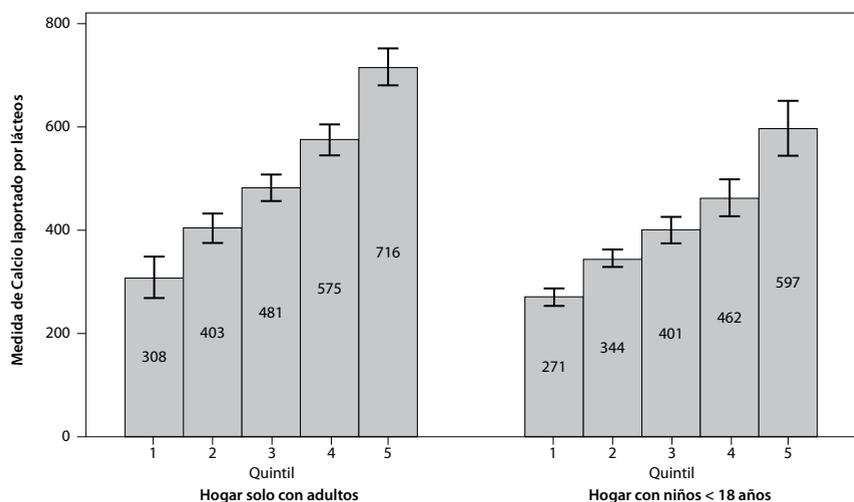


GRÁFICO 9. CONSUMO APARENTE MEDIO DE CALCIO LÁCTEO EN LOS HOGARES DONDE NO VIVEN NIÑOS SEGÚN EDAD PROMEDIO DE LOS ADULTOS.

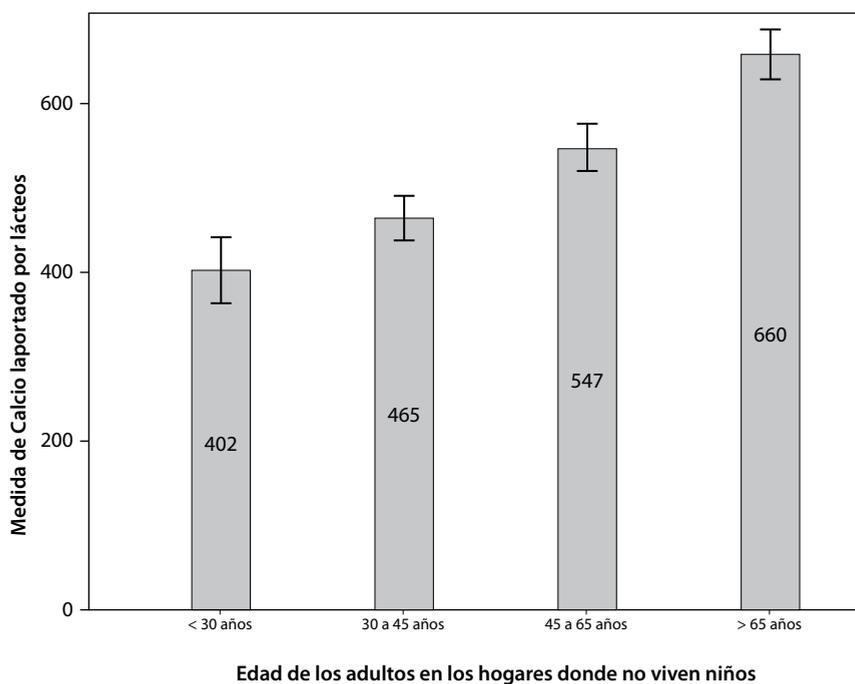


TABLA 9. PORCIONES DE LÁCTEOS Y MG DE CALCIO DE ORIGEN LÁCTEO AL DÍA SEGÚN CARACTERÍSTICAS DE LOS HOGARES.

	N	Ca lácteo mg/día	Porciones de lácteos
		Media, IC del 95%	Media, IC del 95%
Niños en el hogar			
Solo adultos	3.480	553 (537-569)	2,2 (2,1-2,2)
Viven niños	2.389	367 (356-378)	1,5 (1,4-1,5)
Edad de los adultos			
<30 años	684	355 (331-379)	1,4 (1,3-1,5)
30 a 45 años	2.288	400 (387-413)	1,6 (1,5-1,7)
45 a 65 años	1.693	504 (482-526)	2,0 (1,9-2,1)
> 65 años	1.204	654 (625-684)	2,6 (2,5-2,7)
Quintiles de ingreso del hogar			
1	1.141	280 (264-295)	1,1 (1,1-1,2)
2	1.135	373 (356-390)	1,5 (1,4-1,6)
3	1.106	453 (434-473)	1,8 (1,7-1,9)
4	1.149	547 (523-571)	2,2 (2,1-2,3)
5	1.340	693 (663-724)	2,8 (2,7-2,9)

TABLA 10. FACTORES DE RIESGO DEL HOGAR PARA EL CONSUMO DE MENOS DE DOS PORCIONES DE LÁCTEOS POR DÍA.

Consumo < 2 lacteos/día	B	Sig.	OR IC 95%
Ingreso debajo del Quintil 4	0,82	<0,001	2,3 (2,0-2,6)
Edad de los adultos < 45 años	0,48	<0,001	1,6 (1,4-1,9)
Viven niños	0,63	<0,001	1,9 (1,6-2,2)

VI. CONCLUSIONES

La principal debilidad del presente trabajo es que a través del mismo no es posible conocer el consumo individual de calcio ni de los productos lácteos. La fortaleza es la robustez de los datos y la representatividad nacional de la muestra, que permiten poner el foco en la disponibilidad y en los factores que condicionan el consumo a nivel de los hogares.

La disponibilidad de leche por habitante en el Uruguay según la FAO y la FEPAL es la más alta entre los países de América Latina. Los productos lácteos ocuparon una parte sustantiva de la canasta alimentaria y fueron adquiridos por casi todos los hogares. Sin embargo, las cantidades disponibles de estos productos estuvieron fuertemente condicionadas por el ingreso económico así como también por la composición del hogar.

Los productos lácteos aportaron más del 65% del calcio, resultando ser los

predictores del consumo total del calcio proveniente de los alimentos.

El alto consumo de lácteos en los hogares donde solo vivían adultos, y el mayor consumo en los hogares donde éstos presentaron mayor edad, resultó una demostración de lo apetecibles que son los productos lácteos a lo largo de todo el ciclo vital.

Los resultados pusieron en evidencia la relevancia del aporte de leche en las escuelas como un complemento fundamental del consumo de lácteos en el hogar. Asimismo, la constatación del alto riesgo que tienen los hogares de menores ingresos de no consumir al menos dos porciones/día, señala la necesidad de jerarquizar la leche como un alimento básico en los programas alimentarios. En este sentido es necesario promover estrategias que contribuyan a proteger el consumo de lácteos y a disminuir las inequidades en la distribución de los mismos.

VII. BIBLIOGRAFÍA CITADA

[1] Barrán, Nahum, Castellanos, Abadie, Méndez, Williman, Frega, Trochón. Historia Uruguay Tomo 3. Ed. De La Banda Oriental, 2010

[2] Magdalena Bertino y Héctor Tajam. LA AGROINDUSTRIA LACTEA EN EL URUGUAY 1911 – 1943, Marzo de 2000, D.T. 4/00

[3] Historia de la industria láctea del Uruguay. Instituto Nacional de la Leche, Uruguay

[4] ESTADÍSTICAS DEL SECTOR LÁCTEO 2011, Serie Trabajos Especiales Enero, 2013 N° 309

[5] Glejberman et al, 2008, "Encuesta Nacional de Gastos e Ingresos de los Hogares 2005-2006. Metodología y Resultados". Disponible en: www.ine.gub.uy

[6] CENEXA. Tabla de Composición Química de Alimentos. Argentina, 1996.

[7] Departamento de Alimentos ENYD/Facultad de Medicina, 2002. Compendio de Referencias Prácticas

[8] Aldabe I, Marquez M. 1º ENCUESTA NACIONAL DE CONSUMO DE LÁCTEOS EN NIÑOS DE 1º, 3º Y 6º AÑO DE LAS ESCUELAS PÚBLICAS URUGUAYAS. ADMINISTRACION NACIONAL DE EDUCACION PUBLICA/CONSEJO DE EDUCACION PRIMARIA. Programa de Alimentación Escolar. Disponible en: www.anep.edu.uy

DEL BALANCE NUTRICIONAL A LA INGESTA EN EL HOGAR. INGESTA DE CALCIO: SITUACIÓN EN LA ARGENTINA

Alicia Rovirosa

arovirosa@cesni.org.ar

- *Bioquímica y Nutricionista Dietista.*
- *Investigador adjunto de CESNI.*

María Elisa Zapata

mezapata@cesni.org.ar

- *Licenciada en Nutrición.*
- *Investigador adjunto de CESNI.*

Florencia Flax Marcó

fflaxmarco@buenosaires.gob.ar

- *Licenciada en Nutrición.*
- *Especialista en políticas alimentarias y nutricionales.*

RESUMEN

El calcio es un nutriente que tiene limitadas fuentes alimentarias, ya que la mayoría de los alimentos tiene un bajo contenido, o una reducida biodisponibilidad de este mineral. Los lácteos (leches, yogures y quesos) son considerados la fuente más importante de calcio en la dieta. A pesar de ubicarse entre los países con una importante industria láctea, la disponibilidad alimentaria de calcio en Argentina es insuficiente para cubrir las necesidades de la población. A partir de los datos de suministro alimentario de las hojas de balance de FAO 2009 se ha estimado que cada argentino dispone en promedio de 634 mg de calcio diario, una cifra que se encuentra por debajo de las recomendaciones nutricionales promedio, siendo los lácteos el principal aportador (cerca de dos terceras partes del calcio disponible).

Los resultados de las encuestas alimentarias indican que la ingesta de calcio en nuestro país disminuye con la edad a partir de los 5 años, hecho que coincide con una reducción en el número de porciones de productos lácteos consumidos. Esta disminución, en períodos con

elevados requerimientos de calcio como son la adolescencia, la infancia y también la edad adulta, determina que gran parte de los individuos tengan ingestas inferiores a las recomendadas. También puede observarse que los individuos pertenecientes a hogares con menores ingresos o con pobreza estructural, tienen ingesta de calcio más baja y, por lo tanto, tienen una menor cobertura de las recomendaciones que aquellos con mejores condiciones socioeconómicas. Pero, aun en los sectores de mayores ingresos, más de la mitad de las mujeres en edad fértil, de los niños en edad escolar, adolescentes, y adultos mayores tienen ingestas inferiores a las recomendadas.

Existe muy poca información con respecto a la ingesta de vitamina D en Argentina. La encuesta EAN CABA permite observar que la mediana de ingesta se ubica muy por debajo de la ingesta recomendada en todos los grupos etarios, siendo los lácteos la principal fuente de esta vitamina. Debe tenerse en cuenta que las ingestas recomendadas se han establecido para poblaciones con mínima exposición a la luz solar, que no es el caso de la ciudad de Buenos Aires. Pero las características de la vida urbana, las recomendaciones de utilización de pantallas solares y de no exponer al sol a los niños pequeños hacen que puedan existir individuos que no tengan suficiente exposición solar, en los cuales una ingesta adecuada de vitamina D es esencial para mantener un adecuado estado nutricional.

I. INTRODUCCIÓN

Pese a la importancia sanitaria que reviste el lograr una adecuada ingesta de calcio, diversos estudios [1, 2] señalan que su aporte en la dieta de niños, adolescentes y adultos de Argentina con frecuencia se encuentra por debajo de las recomendaciones nutricionales. El calcio es un nutriente con limitadas fuentes alimentarias, tanto por el bajo contenido de gran parte de los alimentos, como por la baja biodisponibilidad de la mayoría de las fuentes de origen vegetal. La absorción de calcio depende de diversas condiciones del alimento, del individuo y de la composición de la comida en la que se consume. A diferencia de otros alimentos (vegetales de hoja, semillas y legumbres, fuentes de calcio de baja biodisponibilidad), los lácteos tienen un elevado contenido de calcio de buena absorción. Por este motivo los lácteos (leches, yogures y quesos) son considerados la fuente más importante de calcio en la dieta, y resulta difícil cubrir las ingestas recomendadas de calcio si estos no se incluyen en la alimentación.

Por su aporte de calcio, vitamina A y proteínas de muy buena calidad, las Guías Alimentarias para la Población Argentina [3], incluyen a los lácteos en la gráfica de la alimentación saludable y en su segundo mensaje indican *“es bueno consumir diariamente leche, yogur o quesos. Es necesario en todas las edades”*. Las cantidades diarias recomendadas por las Guías Alimentarias son 2 tazas diarias de leche -o su equivalente en otros lácteos- en adultos y 3 porciones en niños, adolescentes, embarazadas y madres lactantes.

Una taza de leche líquida es igual a alguna de estas opciones:

- 2 cucharadas soperas de leche en polvo;
- 1 pote de yogur;
- 1 porción tamaño cajita de fósforos de queso fresco;
- 3 fetas de queso de máquina;
- 6 cucharadas soperas de queso untable;
- 3 cucharadas de queso de rallar.

Argentina es un país productor de leche, y exportador de leche en polvo, quesos, sueros y otros productos derivados a 103 países. De acuerdo con las estadísticas de la Subsecretaría de Lechería [4], en 2012 en Argentina se produjeron 11.338 millones de litros de leche, de los cuales 8.918 millones de litros se destinaron a consumo local y 2.492 millones de litros se exportaron. De acuerdo con estas cifras, cada habitante dispondría de 216 litros de leche por año, que equivalen aproximadamente a 540 ml de leche diarios, que aportarían aproximadamente 664 mg de calcio lácteo *per cápita* por día. Debido a que parte de la leche se destina a la producción de quesos en los que una fracción del calcio y las proteínas quedan en el lactosuero, la cantidad de calcio efectivamente disponible es menor.

A pesar de ubicarse entre los países con una importante industria láctea, el calcio ha sido considerado el único nutriente [5] para el cual la disponibilidad alimentaria es insuficiente para cubrir las necesidades de la población, determinando que el consumo de calcio de la mayoría de la población se ubique por debajo de las ingestas recomendadas.

En este capítulo se presentan los datos de disponibilidad de calcio a partir de la información de las hojas de balance elaborados por FAO y se revisa la ingesta de calcio de la población argentina a partir encuestas alimentarias con representatividad poblacional.

II. CALCIO DISPONIBLE EN ARGENTINA

Una de las formas de aproximarse a la situación alimentaria con respecto al calcio de un país es a través del análisis de su disponibilidad a partir de las Hojas de Balance de Alimentos (HBA). Este instrumento, elaborado por la FAO, permite determinar el consumo aparente nacional de cada alimento, presentando la estructura del suministro de los principales alimentos de un país durante un período de referencia. La cantidad total de alimentos producida más la cantidad importada y reajustada para tomar en cuenta cualquier cambio que pudiera haber ocurrido en las existencias, proporciona el suministro disponible para consumo interno de los principales alimentos.

En el análisis de la disponibilidad de calcio a partir de las HBA publicado por FAO y un grupo de expertos locales en 2001 [5], se calculó que la cobertura de las necesidades variaba alrededor del 60%, siendo una excepción frente a la disponibilidad plena que presenta el resto de los nutrientes analizados. En dicho análisis, la leche (43% del total) y los quesos (25%) eran las principales fuentes alimentarias de calcio.

Las HBA son actualizadas regularmente de acuerdo con las variaciones en los suministros alimentarios. Las últimas hojas de balance disponibles para Argentina, son las que elaboró FAO [6] en el año 2009. Para actualizar el dato de disponibilidad de calcio en base a estas HBA, se estimó la cantidad de calcio disponible por habitante tomando en cuenta el suministro per cápita de cada alimento, y al contenido de calcio de los mismos según las tablas de composición de alimentos. Según esos datos cada argentino dispone de 634 mg diarios de calcio, de los cuales dos terceras partes son aportados por lácteos (410 mg) y una tercera parte proviene de otros alimentos (224 mg). La proporción que es aportada por cada grupo de alimentos se muestra en la Tabla 1, siendo la leche (40% del total) y los quesos (25%) las principales fuentes alimentarias de calcio, en niveles similares a los estimados en la publicación de 2001 antes mencionada.

Debe tenerse en cuenta que la estimación de disponibilidad a partir de las hojas de balance no toma en consideración el calcio proveniente de suplementos o de fortificación de alimentos (leches, yogures, galletitas, cereales, pan de molde, bebidas) o el aportado por la utilización de sales como aditivos alimentarios (propionato de calcio, cloruro de calcio, etc). Tampoco permite hacer inferencias acerca

del consumo de los distintos grupos etarios o en los niveles socioeconómicos. Pero al comparar la disponibilidad per cápita de calcio (634 mg/d) con el requerimiento promedio de la población (863 mg por día) se confirma que el calcio continúa siendo un nutriente que no presenta disponibilidad alimentaria plena, para cubrir las necesidades de la población.

TABLA 1. CALCIO DISPONIBLE EN ARGENTINA Y SUS PRINCIPALES FUENTES SEGÚN LAS HOJAS DE BALANCE ALIMENTARIO, FAO 2009.

Alimento	Cantidad por habitante por año (kg/año)	Aporte de Calcio (mg/d)	% del total de calcio
Leche	76,3	251	39,6
Quesos	11,6	159	25,1
Vegetales	109,8	71	11,1
Carnes y huevo	119,9	54	8,6
Frutas	78,4	50	7,9
Cereales, legumbres y derivados	113,2	36	5,6
Otros	117,7	13	2,0
Total calcio (mg/hab/d)		634	
Calcio de leche y quesos		410	65%
Calcio no lácteo		224	35%

Fuente: elaboración propia en base a Hojas de Balance de Alimentos de FAO 2009 y tablas de composición de alimentos.

III. INGESTA DE CALCIO EN ARGENTINA

La ingesta de calcio de los distintos grupos poblacionales puede estimarse a partir de encuestas alimentarias. En Argentina se ha realizado una única encuesta con representatividad nacional, la ENNYS [1], que desarrolló el trabajo de campo en 2004 - 2005 e incluyó niños de 6 meses a 5 años, mujeres en edad fértil y embarazadas. No existe información con representatividad nacional con respecto a la ingesta en niños en edad escolar, ni tampoco en varones adultos y adolescentes, si bien existen algunos datos de ingesta a nivel regional en escolares.

La reciente 1° Encuesta Alimentaria y Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires (EAN CABA), realizada en 2011, si bien solo es representativa de la población de la Ciudad de Buenos Aires, tiene una muestra con una composición etaria (niños y adolescentes de 0 a 18 años, mujeres de 19 a 49 años y adultos mayores de 60 años de ambos sexos) que permite evaluar las diferencias en la ingesta de calcio y la adecuación a las recomendaciones, entre los distintos grupos biológicos, y de acuerdo con el nivel de ingresos, la condición de pobreza estructural o el clima educativo del hogar entre otros estratificadores sociodemográficos.

También resultan de interés los datos del estudio “Patrones de Consumo de lácteos de la población argentina” [7], realizado por CESNI en 2012, que permite conocer el aporte de calcio de los productos lácteos, y la adecuación del consumo de lácteos a las recomendaciones de las guías alimentarias, en una muestra representativa de niños y adultos de 2 a 65 años, de los principales centros urbanos de la Argentina.

A continuación se muestran los principales resultados de estos tres estudios poblacionales con respecto a la ingesta de calcio.

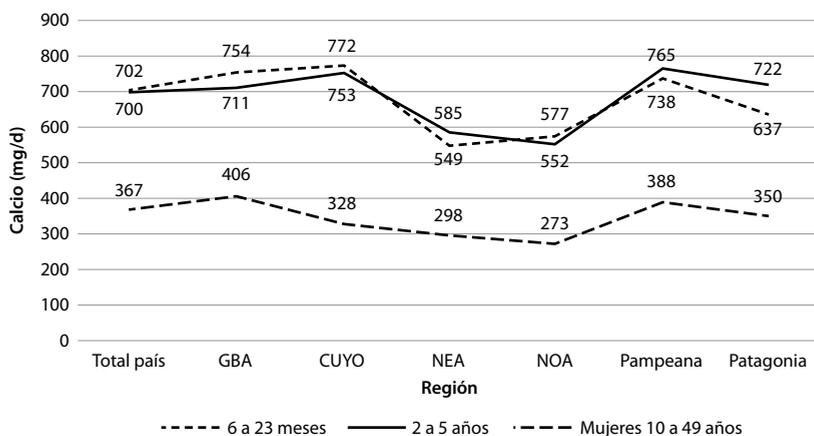
III.A. ENCUESTA NACIONAL DE NUTRICIÓN Y SALUD (ENNYS)

La *Encuesta Nacional de Nutrición y Salud* (ENNYS) [1] indagó el consumo alimentario mediante recordatorio de 24 hs en 6.605 mujeres en edad fértil, 1.612 embarazadas, y 28.137 niños de 6 meses a 5 años. Los resultados de esta encuesta permiten conocer la ingesta de calcio de estos grupos biológicos, así como la adecuación a las recomendaciones nutricionales y sus diferencias de acuerdo con las distintas regiones de nuestro país, los ingresos de acuerdo con la canasta básica o la presencia de pobreza estructural.

III.A.I. INGESTA DE CALCIO EN NIÑOS DE 6 MESES A 5 AÑOS Y MUJERES EN EDAD FÉRTIL Y EMBARAZADAS

Los datos de ingesta de calcio de los distintos grupos etarios relevados por la ENNYS se muestran en la Figura 1. La mediana de ingesta de los niños de 6 meses a 5 años fue aproximadamente el doble que la de las mujeres en edad fértil (700 y 367 mg/día respectivamente), mientras que entre las embarazadas la mediana de ingesta de calcio fue de 448 mg/d. Debe tenerse en cuenta que en el caso de los niños de 6 a 23 meses, debido a las dificultades en la cuantificación de la ingesta de leche materna, no se consideró el aporte de la leche humana en la alimentación de los niños amamantados. Esto determina una probable subestimación de la ingesta de calcio en este grupo etario, ya que cerca de la mitad de los niños recibían leche materna. En un análisis posterior [8], restringido a los niños que no recibían lactancia materna, la mediana de ingesta de calcio de los niños de 6 a 23 meses no amamantados fue de 923 mg/d.

Al analizar las diferencias de la ingesta de calcio entre las distintas regiones de nuestro país, según se muestra en la Figura 2, tanto los niños menores de 5 años como las mujeres de la regiones del Noroeste (NOA) y Noreste (NEA) tuvieron las ingestas más bajas, mientras que en el Gran Buenos Aires (GBA) y la región pampeana presentaron las ingestas más elevadas.

FIGURA 1. MEDIANA DE INGESTA DE CALCIO POR GRUPO DE EDAD, POR REGIÓN (MG/D) (ENNYS, 2005).

Fuente: elaboración propia en base a ENNYS Documento de resultados de 2007.

También se observaron diferencias al analizar los resultados según el nivel de ingresos de los hogares y la presencia de pobreza estructural (NBI, *Necesidades Básicas Insatisfechas*). En la Tabla 2 se observan algunos datos tomados del informe de resultados de ENNYS, que muestran ingestas significativamente más elevadas entre los niños de 6 a 23 meses sin NBI, con respecto a los con NBI, y en las mujeres sin NBI y pertenecientes a hogares no pobres, con respecto a aquellas con peores condiciones socioeconómicas. En las embarazadas no existieron diferencias significativas de acuerdo con los ingresos o la presencia de pobreza estructural.

TABLA 2. INGESTA PROMEDIO DE CALCIO Y PROPORCIÓN CON INGESTA INADECUADA EN NIÑOS DE 6 MESES A 5 AÑOS Y MUJERES EN EDAD FÉRTIL, ENNYS 2005.

Grupo etario	Condición socioeconómica	Ingesta de calcio, media e (IC95%) (mg/d)	Porcentaje con ingesta inadecuada % e (IC95%)
Niños 6 a 23 meses (todos los niños, sin incluir el aporte de leche materna)	Sin NBI	787 mg (764-810)	23% (21,1%-25,6%)
	Con NBI	631 mg (599-662)	37% (33,5%-40,7%)
Niños de 2 a 5 años	Sin NBI	*	40% (37,5%-42,7%)
	Con NBI	*	56% [52,5%-59,5%)
	No pobres	*	33,6% (30,5%-36,9%)
	Pobres no indigentes	*	50,3% (46,8%-53,9%)
	Bajo línea indigencia	*	57% (53,1%-60,9%)
	Mujeres de 19 a 49 años	Sin NBI	481 mg (463-498)
	Con NBI	318 mg (297-339)	98% (97,1%-98,9%)
	No pobres	520 mg (499-540)	91,5% (89,9%-92,9%)
	Pobres no indigentes	371 mg (350-393)	97,3% (96,1%-98,1%)
	Bajo línea indigencia	364 mg (336-392)	96,3% (94,1%-97,7%)

*Datos no disponibles en el Documento de resultados.

Fuente: ENNYS, Documento de resultados, 2007.

III.A.II. INGESTA INADECUADA DE CALCIO

Para evaluar la adecuación de la ingesta de un nutriente a nivel poblacional, se recomienda que la cantidad ingerida se compare con el Requerimiento Promedio Estimado (EAR, por sus siglas en inglés). La ENNYS fue realizada en 2004-2005, y el análisis de la adecuación de la ingesta de calcio a las recomendaciones se realizó comparando la ingesta de calcio con la Ingesta Adecuada (AI), que era la ingesta recomendada que estableció el comité de expertos de IOM en su informe de 1997. La AI es una de las 4 clases de ingestas recomendadas que componen el conjunto de las Ingestas Dietéticas de Referencia (DRI por su sigla en inglés), y se utiliza en el caso de que no exista suficiente evidencia para estimar un requerimiento promedio (EAR). La AI es el nivel de ingesta considerado suficiente para alcanzar o exceder las necesidades la gran mayoría de los miembros de un grupo biológico, y por lo tanto es difícil interpretar la relevancia de ingestas que son inferiores a esta cifra recomendada.

En la actualización del año 2011 de las ingestas recomendadas de calcio, el Instituto de Medicina (IOM) de la Academia de Ciencias de EE.UU. estableció un EAR y una RDA. En la Tabla 3 se muestra la comparación de las cifras recomendadas en 1997 y 2011, existiendo 200 mg de diferencia entre el EAR y la AI del informe de 2001 para el caso de las mujeres en edad fértil y embarazadas. Los datos de ENNYS hasta el momento no se habían reanalizado para tener en cuenta esta actualización de las ingestas recomendadas. Para esta publicación hemos calculado la proporción de mujeres tienen ingestas inferiores al EAR de calcio, mediante un re-análisis a partir de la base de datos de ENNYS. Para los niños de 1 a 8 años el EAR establecido por IOM en 2011 coincide con la AI previamente recomendada, por lo cual las prevalencias de ingestas inadecuadas no se modifican al tener en cuenta las nuevas cifras recomendadas.

En la Tabla 3 se muestra la comparación de la proporción de mujeres y niños con ingesta menor a la AI (según el análisis original de ENNYS) y el calculado tomando en cuenta el EAR.

TABLA 3. COMPARACIÓN DE LAS INGESTAS RECOMENDADAS, Y LA PREVALENCIA DE INGESTA INADECUADA DE CALCIO CALCULADA A PARTIR DE LA AI O DEL EAR EN NIÑOS DE 6 MESES A 5 AÑOS Y MUJERES EN EDAD FÉRTIL Y EMBARAZADAS.

	AI (1997) (mg/d)	Proporción (%) con ingesta inferior a AI*	EAR (2011) (mg/d)	Proporción (%) con ingesta inferior al EAR**
Mujeres de 10 a 49 años	1.000 a 1.300***	94,3%	800 a 1.100***	89,8%
Mujeres de 10 a 18 años	1.300	97,9%	1.100	95,7%
Mujeres de 19 a 49 años	1.000	92,9%	800	87,4%
Mujeres embarazadas	1.000 a 1.300***	88,5%	800 a 1.100***	78,1 %
Niños de 2 a 5 años	500 a 800***	45,6%	500 a 800***	45,6%
Niños de 6 a 23 meses	270 a 500***	28,0%	260 (AI) a 500 (EAR)***	28,0%

***Dependiendo de la edad.

Fuente: *Datos del Informe de Resultados 2007 de ENNYS.

** Elaboración propia por re análisis de la base de datos de ENNYS, comparando las ingestas de calcio con el EAR (IOM 2011).

En todos los casos las mujeres en edad fértil (de 10 a 49 años) son las que presentaron la mayor prevalencia de ingestas por debajo de las recomendaciones, ya que más de nueve de cada diez mujeres (94,3%) tuvieron una ingesta inferior a la AI y cerca de nueve de cada diez mujeres en edad fértil (89,8%) tuvieron una ingesta inferior al EAR el día del recordatorio.

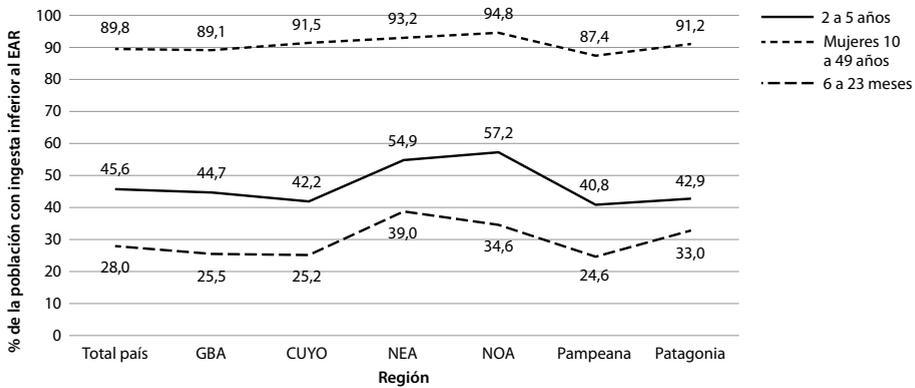
Durante la pubertad y la adolescencia, debido a las necesidades aumentadas para sostener la elevada velocidad de crecimiento, las ingestas recomendadas de calcio son las más elevadas de todos los grupos biológicos (AI 1.300 mg/d; EAR 1.100 mg/d). Debido a la dificultad de alcanzar ese nivel de ingesta, el grupo de las mujeres de 10 a 18 años es el que presenta la mayor prevalencia de ingesta inadecuada de calcio (97,9% al considerar la AI, y 95,7% al tener en cuenta el EAR), mientras que la proporción de mujeres de 19 a 49 años que no alcanzan las recomendaciones es ligeramente inferior (92,9% y 87,4%).

Las embarazadas con ingesta menor a la AI de calcio representaron un 88,5%, mientras que al considerar el EAR la cifra desciende ligeramente (78,1%). Esta proporción fue similar al considerar la condición del hogar, tanto por NBI como por LP/LI, no habiendo diferencias significativas entre los diferentes grupos de hogares, siendo el calcio uno de los nutrientes más críticos en este grupo biológico.

En los niños y niñas de 2 a 5 años la prevalencia de ingesta inadecuada de calcio fue de 45,6%, mientras que en los de 6 a 23 meses, un 28% tuvieron una ingesta inferior a la recomendada el día del recordatorio. Como fuera mencionado previamente, debe tenerse en cuenta que el consumo de leche humana no fue considerado al analizar la ingesta de nutrientes en este grupo. Al considerar solo los niños de 6 a 23 meses que no recibían leche materna [8], la prevalencia de ingesta inadecuada de calcio fue de 9,1%.

En el caso de los niños, como puede observarse en la Figura 2, coincidiendo con las regiones con una menor ingesta, la mayor prevalencia de ingestas inadecuadas de calcio se observó en el NOA y el NEA. En las mujeres en edad fértil, también fue el NOA la región que presentó la mayor prevalencia, pero en todas las regiones la proporción de mujeres con ingesta inadecuada fue cercana al 90%.

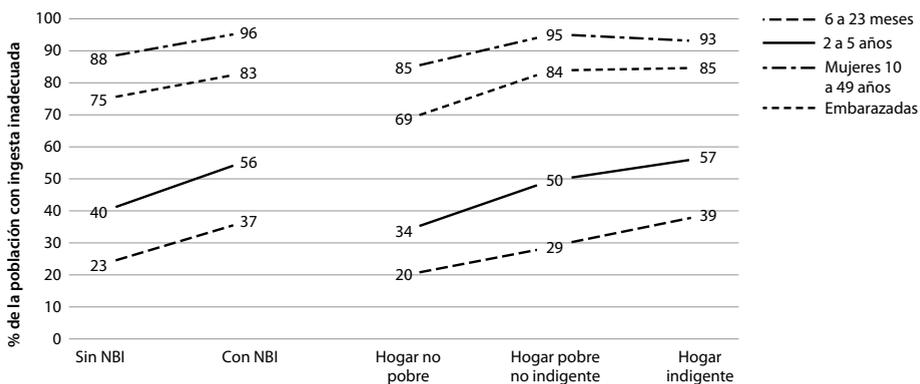
FIGURA 2. PROPORCIÓN DE MUJERES EN EDAD FÉRTIL, Y NIÑOS MENORES DE 6 AÑOS CON INGESTA MENOR AL EAR DE CALCIO, TOTAL PAÍS Y POR REGIÓN.



Fuente: elaboración propia en base al análisis de la base de datos de ENNYS, comparando la ingesta con el EAR según las DRI de IOM 2011.

Al tener en cuenta los ingresos del hogar, y la situación con respecto a NBI, se observa en la Figura 3 que a medida que mejora la situación socioeconómica, disminuye la proporción de mujeres y niños con ingesta menor a la recomendada. Es necesario considerar que para el calcio, las diferencias tanto de ingesta como de cobertura del requerimiento fueron estadísticamente significativas entre los tres niveles de ingresos. En las mujeres en edad fértil se observó una tendencia similar, pero la prevalencia de ingesta inadecuada superó el 85% en todos los niveles, mientras que en las mujeres embarazadas las cifras son ligeramente inferiores.

FIGURA 3. PORCENTAJE DE NIÑOS Y MUJERES CON INGESTA INFERIOR AL EAR DE CALCIO SEGÚN VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS (%).



Fuente: elaboración propia en base al análisis de la base de datos de ENNYS, comparando la ingesta con el EAR según las DRI de IOM 2011.

III.A.III. CONTRIBUCIÓN DE LOS LÁCTEOS A LA INGESTA ENERGÉTICA TOTAL

Otro aspecto que analizó la ENNYS fue la participación de los diferentes grupos de alimentos en la ingesta energética diaria. En la Tabla 4 se observa el porcentaje de kilocalorías proveniente en promedio de los lácteos (leche, yogur y quesos) en los distintos grupos etarios. La mayor proporción de las calorías aportada por lácteos se observa en los niños de 6 a 23 meses (34% de las calorías), disminuyendo a 20% en los niños de 2 a 5 años, y a 8% en las mujeres en edad fértil.

La comparación de los datos nacionales con las distribuciones regionales, permite observar algunas diferencias significativas, considerando los intervalos de confianza al 95%: en los niños de 6 a 23 meses, de la región de Cuyo el porcentaje de las calorías a partir de lácteos fue mayor a expensas de una reducción en los grupos cereales y derivados, y grasas y aceites; en los niños del NEA se observó una menor contribución energética a partir de lácteos que a nivel nacional. En los niños de 2 a 5 años del NOA la contribución energética de los lácteos fue menor que en el resto de las regiones y que en la muestra nacional, mientras que en las mujeres no existieron diferencias entre las distintas regiones.

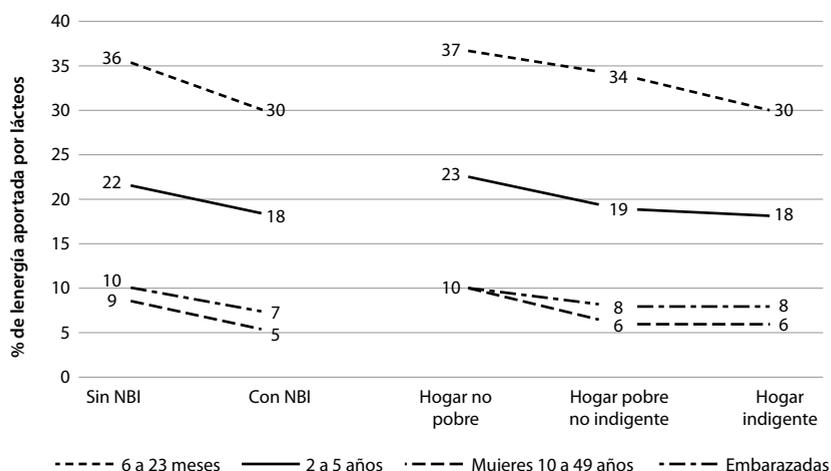
Como puede observarse en la Figura 4, el porcentaje de las calorías aportadas por lácteos fue mayor en los hogares no pobres, y sin NBI en todos los grupos etarios analizados por la ENNYS. En general la menor contribución de los lácteos de los sectores de menores ingresos fue a expensas de un aumento en la contribución energética de cereales y derivados, y dulces y bebidas. Es probable que esta menor participación de los lácteos en la dieta de los sectores de menor nivel socioeconómico explique al menos en parte las diferencias que se observan en la ingesta de calcio y la cobertura de las recomendaciones.

TABLA 4. PORCENTAJE DE LA ENERGÍA PROVENIENTE DE LÁCTEOS POR GRUPO ETARIO, TOTAL PAÍS Y SEGÚN REGIONES, ENNYS 2005.

Grupo etario	Total país	GBA	CUYO	NEA	NOA	Pampeana	Patagonia
6 a 23 meses	34	34	39	32	33	34	33
2 a 5 años	20	21	22	19	18	21	21
Mujeres 10 a 49 años	8	9	7	7	6	8	8

Fuente: elaboración propia en base a ENNYS Documento de resultados de 2007.

FIGURA 4. CONTRIBUCIÓN DE LOS LÁCTEOS EN LA INGESTA CALÓRICA TOTAL POR GRUPO ETARIO SEGÚN VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS (%).



Fuente: elaboración propia en base a ENNYS Documento de resultados de 2007.

III.B. ENCUESTA ALIMENTARIA NUTRICIONAL DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

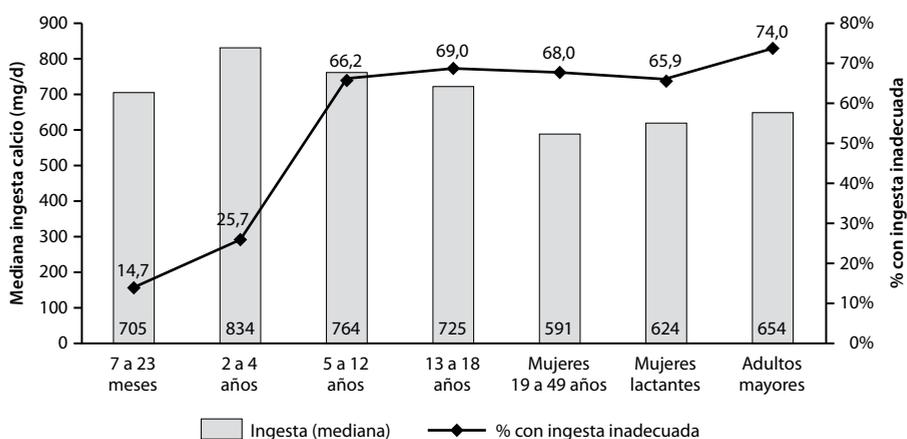
La 1° Encuesta Alimentaria Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires [2] fue realizada en el año 2011. Fue una encuesta enfocada en el ciclo vital, que incluyó un total de 5.956 individuos (madres de niños/as de 0 a 6 meses con sus respectivos hijos, niños de 7 a 23 meses, preescolares de 2 a 4 años, niños en edad escolar de 5 a 12 años, adolescentes de 13 a 18 años, mujeres de 19 a 49 años de edad y adultos mayores de 60 años de ambos sexos).

El análisis de la ingesta nutricional fue realizado mediante recordatorio de 24 horas de alimentos y suplementos, considerando el aporte de la leche materna en los niños de 7 a 23 meses, calculándose la ingesta diaria de calcio y la adecuación a las recomendaciones nutricionales, por comparación de la ingesta con la recomendación según sexo, edad y situación biológica [9]. En todos los casos se comparó con el requerimiento promedio estimado (EAR), a excepción de los niños de 7 a 12 meses en que no está definido un requerimiento, en los que la comparación se realizó con la ingesta adecuada (AI). A continuación se presentan los resultados de ingesta de calcio en cada etapa del ciclo vital. La ingesta de calcio fue estratificada por los indicadores sociodemográficos que se confeccionaron de acuerdo a los datos brindados por cada uno de los encuestados (línea de pobreza de acuerdo con el nivel de ingresos, presencia de Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI), quintil de ingresos y clima educativo del hogar).

Como se observa en la Figura 5, la mediana de ingesta de calcio alcanza valores máximos durante la etapa preescolar, comenzando a descender ligeramente en la etapa escolar, tendencia que continúa en la adolescencia, a pesar de ser esa etapa la

que presenta las necesidades de calcio más elevadas de todo el ciclo vital. Las mujeres adultas fueron las que presentaron la ingesta de calcio más baja (una mediana de 591 mg/d). En la misma figura se observa la prevalencia de ingesta inadecuada de calcio, evidenciando que esta afecta a una cuarta parte de los preescolares y que a partir de la etapa escolar el consumo de calcio por debajo del requerimiento promedio estimado afecta entre dos tercios a tres cuartas partes de la población mayor de 5 años de edad de la CABA.

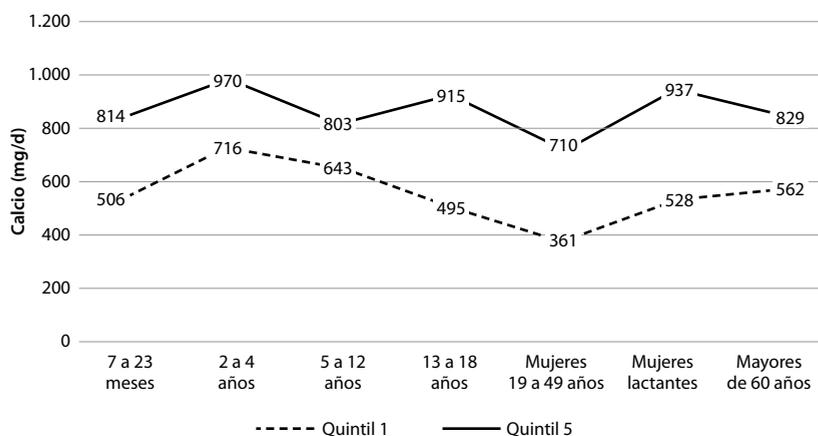
FIGURA 5. MEDIANA DE INGESTA DE CALCIO Y PORCENTAJE CON INGESTA INADECUADA CON RESPECTO A LA RECOMENDACIÓN, POR GRUPO DE EDAD, EAN CABA 2011.



Fuente: elaboración propia con datos de la 1ª Encuesta Alimentaria Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires.

En la Figura 6, se muestra la mediana de ingesta de calcio en los quintiles extremos de ingresos del hogar, observándose que en todos los grupos etarios la ingesta fue más baja en los individuos del 1º quintil de ingresos. La diferencia entre la ingesta del 1º y el 5º quintil fue cercana a los 300 mg de calcio diarios, a excepción de los escolares donde disminuyen las distancias, posiblemente por la influencia de la escuela en los niños de menores ingresos, que suelen concurrir mayoritariamente a escuelas públicas donde reciben prestaciones alimentarias que incluyen lácteos.

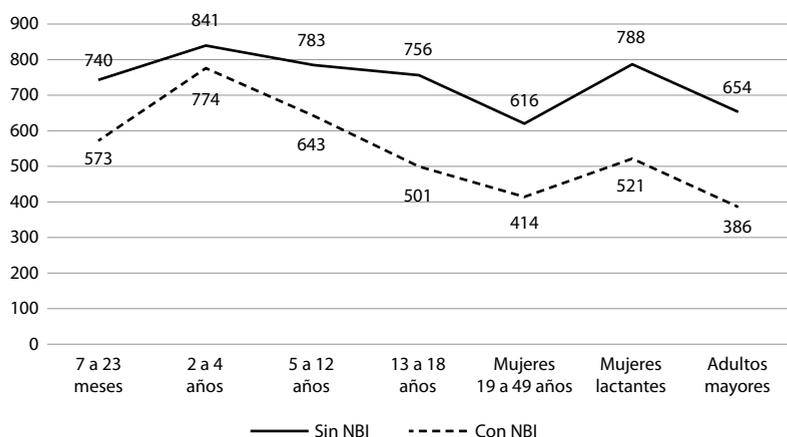
FIGURA 6. MEDIANA DE INGESTA DE CALCIO (MG/D) EN EL 1° Y 5° QUINTIL DE INGRESO, POR GRUPO DE EDAD, EAN CABA 2011.



Fuente: elaboración propia con datos de la 1° Encuesta Alimentaria Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires.

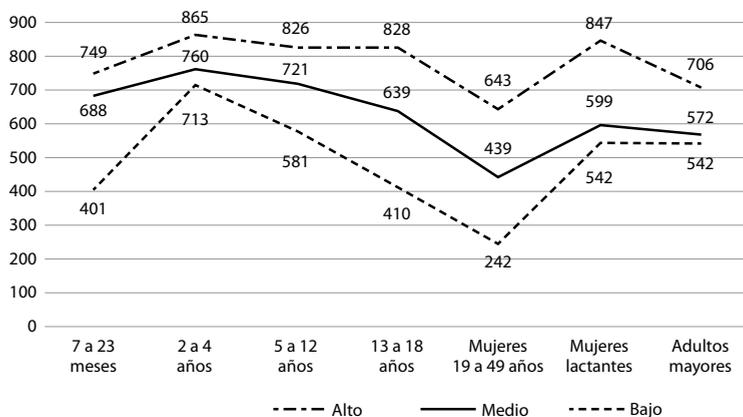
Al considerar la presencia de NBI y el clima educativo del hogar (Figuras 7 y 8), se observan tendencias similares a las antes descriptas, con una ingesta de calcio más baja en los individuos pertenecientes a hogares con necesidades básicas insatisfechas, o con menor clima educativo en todos los grupos etarios. En este caso las menores brechas se observan en los niños preescolares y escolares.

FIGURA 7. MEDIANA DE INGESTA DE CALCIO (MG/D) SEGÚN NBI, POR GRUPO DE EDAD, EAN CABA 2011.



Fuente: elaboración propia con datos de la 1° Encuesta Alimentaria Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires.

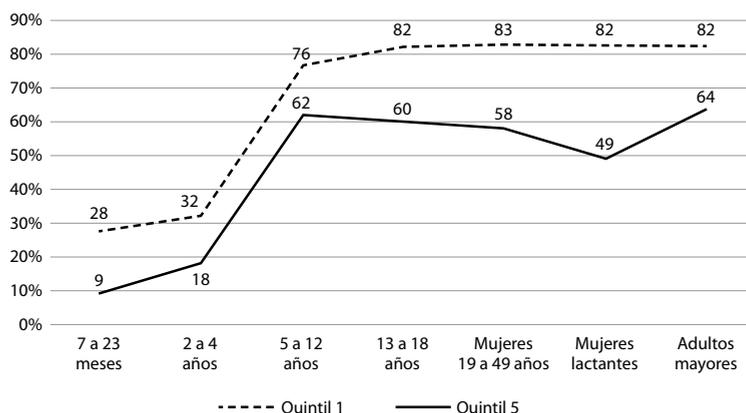
FIGURA 8. MEDIANA DE INGESTA DE CALCIO (MG/D) SEGÚN CLIMA EDUCATIVO DEL HOGAR, POR GRUPO DE EDAD, EAN CABA 2011.



Fuente: elaboración propia con datos de la 1ª Encuesta Alimentaria Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires.

Como consecuencia de las diferencias observadas en la ingesta de calcio de acuerdo con los estratificadores sociodemográficos, al analizar la inadecuación a las ingestas recomendadas, puede observarse en la Figura 9 que los individuos del primer quintil de ingresos, son los que presentan la prevalencia más elevada de ingesta inferior al EAR a lo largo de todos los grupos etarios que incluyó la encuesta. En el caso de los niños de 2 a 4 años y los de edad escolar son los que presentan menores diferencias entre quintiles de ingresos. Al considerar el resto de los estratificadores sociodemográficos se observaron tendencias similares.

FIGURA 9. PROPORCIÓN DE INDIVIDUOS CON INGESTA INADECUADA DE CALCIO EN EL 1º Y 5º QUINTIL DE INGRESOS, POR GRUPO DE EDAD (%), EAN CABA 2011.

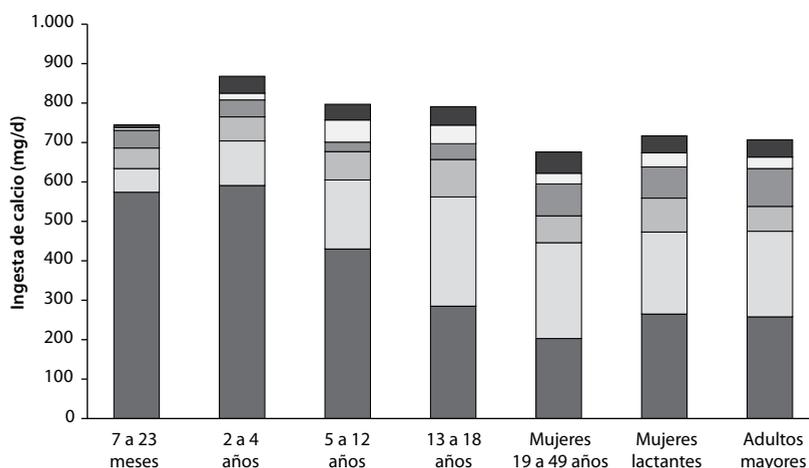


Fuente: elaboración propia con datos de la 1ª Encuesta Alimentaria Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires.

III.B.I. ALIMENTOS APORTADORES DE CALCIO

El aporte de calcio de los lácteos representó cerca de la totalidad de la ingesta diaria de calcio en los niños de 7 a 23 meses y de 2 a 4 años (85% y 81% respectivamente), tres cuartas partes en los escolares y adolescentes, y dos tercios en los adultos. Es notable la caída del consumo de calcio proveniente de leche, yogur y postres lácteos, y el aumento del aporte de los quesos y otros alimentos conforme avanza la edad (Figura 10). En las mujeres de 19 a 49 años, que son las que presentaron la ingesta más baja de calcio proveniente de las leches, yogures y postres lácteos (203 mg/d), los quesos se convirtieron en el principal aportador de calcio (243 mg/d). El aporte promedio de calcio no lácteo es similar al estimado a partir de las hojas de balance (191 a 244 mg/d), en los grupos de escolares, adolescentes, mujeres y adultos mayores.

FIGURA 10. CALCIO APORTADO POR LOS DIFERENTES GRUPOS DE ALIMENTOS (MG/D), SEGÚN EDAD, EAN CABA 2011.



	7 a 23 meses	2 a 4 años	5 a 12 años	13 a 18 años	Mujeres 19 a 49 años	Mujeres lactantes	Adultos mayores
■ Otros	7	43	40	47	54	43	44
□ Carne y huevo	7	17	56	47	27	36	29
■ Frutas y vegetales	45	43	24	40	81	79	96
■ Cereales	52	61	72	95	68	86	63
■ Quesos	60	113	175	277	243	208	217
■ Leche, yogures y postres lácteos	574	591	430	285	203	265	258

Fuente: elaboración propia con datos de la 1° Encuesta Alimentaria Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires.

III.B.II. CONSUMO DE SUPLEMENTOS DE CALCIO

El consumo de suplementos de calcio fue bajo (inferior al 0,5%) en todos los grupos etarios a excepción de los adultos mayores de 60 años, en los cuales un 3,6% consumió suplemento de calcio asociado a vitamina D, y 0,7% un suplemento de calcio.

III.C. COMPARACIÓN DE LOS DATOS DE INGESTA DE CALCIO ENNYS 2005 Y EAN CABA 2011

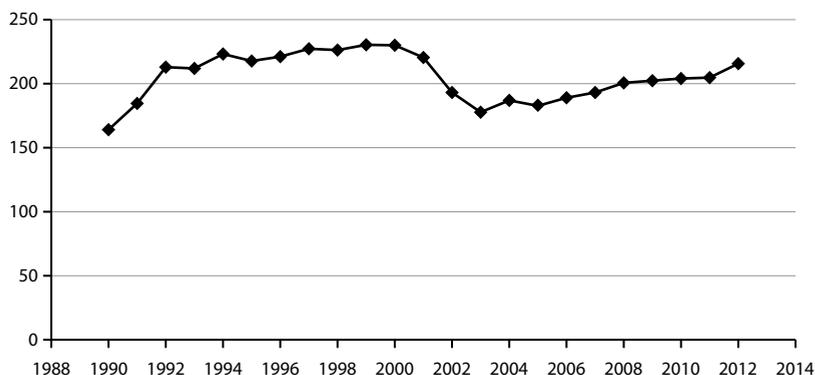
En la Tabla 5 se muestra la comparación de la ingesta entre la mediana de ingesta de calcio de niños y mujeres de la EAN CABA 2011 con los datos provenientes de la región GBA de la ENNYS. Estos datos no son exactamente comparables, ya que el GBA incluye también los partidos del conurbano, pero resulta de interés intentar indagar si en los años transcurridos entre ambas encuestas se pueden evidenciar cambios en la ingesta de calcio. La comparación de ambos resultados muestra algunas diferencias. En el caso de los niños de 6 a 23 meses, en contraposición a lo que ocurre en el resto de los grupos, la mediana de ingesta es ligeramente superior en ENNYS, a pesar que el aporte de la leche materna no fue contabilizado en ENNYS pero si fue estimado en EAN CABA. En el resto de los grupos la ingesta de calcio es más elevada en EAN CABA que en la región GBA de ENNYS, sugiriendo que puede haber habido un incremento en la ingesta de calcio en los últimos años que transcurrieron después de la ENNYS.

TABLA 5. MEDIANA DE INGESTA DE CALCIO EN NIÑOS DE 6 MESES A 5 AÑOS Y MUJERES EN EDAD FÉRTIL, COMPARACIÓN ENTRE ENNYS 2005 (REGIÓN GBA) Y EAN CABA 2011.

Grupo de edad	ENNYS 2005 (región GBA)	EAN CABA 2011
6 a 23 meses	754	705
2 a 5 años	711	834
Mujeres 13 a 18 años	464	667
Mujeres 19 a 49 años	374	591

Fuente: elaboración propia sobre datos de ENNYS 2005 y EAN CABA 2011.

En este sentido puede tenerse en cuenta que la ENNYS se realizó en un período (2004-2005) en que nuestro país estaba recuperándose de la grave crisis económica del 2001-2002. Los niveles de pobreza que reflejó la ENNYS (alrededor del 29% de los niños de 6 meses a 5 años a nivel nacional residían en hogares con ingresos por debajo de la línea de indigencia, en tanto que el 60,3% se encontraron en hogares por debajo de la línea de pobreza), son superiores a los actuales. Debido a que los niños y mujeres que habitan en hogares de menores ingresos suelen tener una ingesta de calcio más baja, la reducción en las cifras de pobreza, y un mayor nivel de ingresos en comparación con el período post crisis probablemente haya incrementado las ingestas de calcio en comparación con las observadas hace casi 10 años. En la Figura 11 se observa cómo durante la crisis económica el consumo per cápita de leche se redujo, comenzando luego del 2005 una lenta recuperación.

FIGURA 11. EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE LECHE (LTS/HAB/AÑO) ENTRE 1990 Y 2012.

Fuente: Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca, consumo real de leche por habitante, disponible en: http://64.76.123.202/site/_subsecretaria_de_lecheria/lecheria/07_Estad%C3%ADsticas/_archivos/Consumo_aparente_y_real_anual.pdf.

Otro factor que puede modificar la ingesta poblacional de calcio es el incremento del contenido de calcio de la leche que en los últimos años han implementado las principales marcas de leche, llevando a 140 mg% de calcio en parte de sus leches de consumo masivo. Esta diferencia representa un incremento de alrededor de 20% con respecto al contenido natural de calcio de la leche. También en los últimos años se ha incrementado la oferta de productos fortificados con calcio. Es probable entonces que la ingesta de calcio se haya incrementado en los últimos años con respecto a los resultados presentados por ENNYS, pero este incremento es insuficiente para alcanzar las ingestas recomendadas como ha mostrado EAN CABA, con una elevada proporción de niños y adultos con ingesta por debajo de las recomendaciones establecidas para la ingesta de calcio.

IV. ESTUDIO SOBRE PATRONES DE CONSUMO DE LÁCTEOS EN ARGENTINA

En 2009, CESNI realizó un estudio con el objetivo de indagar sobre los patrones de consumo de lácteos [9] y el aporte de calcio de los mismos en una muestra representativa de hogares de las principales ciudades de Argentina. El estudio tuvo un diseño polietápico, con cuotas de región, estratificado por sexo, edad y nivel socioeconómico. Fueron encuestados 1.137 individuos de 2 a 65 años, 49,5% hombres y 50,5% mujeres, correspondientes a las áreas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Gran Buenos Aires (40,0%) y el 60% restante a Córdoba, Corrientes, Chaco, Entre Ríos, Mendoza, Misiones, San Juan, Santa Fe, Santiago del Estero y Tucumán.

La ingesta de lácteos fue estimada mediante el registro de ingesta de 7 días, a partir del cual se analizó la cantidad de porciones de lácteos (leches, yogures y quesos) consumidas por cada individuo, utilizando como referencia las porciones sugeridas

por las Guías Alimentarias para la población Argentina. También se calculó el aporte de calcio a partir de los distintos alimentos lácteos, según datos de tablas de composición de alimentos, y se evaluó cuáles fueron los momentos en que se consumieron los distintos alimentos lácteos.

En la Tabla 6 se observa la distribución del consumo de calcio proveniente de productos lácteos y el número de porciones de lácteos en los distintos grupos de edad.

TABLA 6. CONSUMO DE CALCIO PROVENIENTE DE LÁCTEOS, Y NÚMERO DE PORCIONES DIARIAS DE LÁCTEOS POR GRUPO DE EDAD.

		Edad (años)					
		2 a 4	5 a 12	13 a 18	19 a 30	31 a 50	51 a 65
Calcio lácteo (mg/d)	Media	719	570	444	372	352	352
	Desvío estándar	265	211	222	195	205	239
	Mínimo	123	52	16	62	9	16
	Máximo	1.917	1.279	1.669	1.244	1.745	1.273
	Percentil 25	528	418	299	224	211	171
	Mediana	702	536	439	353	328	300
	Percentil 75	841	680	572	465	462	468
Lácteos (porciones/día)	Media	3,3	2,6	2,0	1,7	1,7	1,6
	Desvío estándar	1,3	1,0	1,0	0,9	1,0	1,1
	Mínimo	0,7	0,4	0,1	0,3	0,0	0,1
	Máximo	8,9	6,2	6,9	5,9	8,3	5,8
	Percentil 25	2,4	2,0	1,4	1,1	1,0	0,8
	Mediana	3,1	2,4	1,9	1,6	1,5	1,5
	Percentil 75	3,9	3,1	2,6	2,2	2,2	2,2

Fuente : *Estudio de patrones de consumo de lácteos y calcio en población argentina, CESNI 2012.*

El número de porciones de lácteos disminuye con la edad, pasando de una media de 3,3 porciones a los 2 a 4 años, a menos de 2 porciones diarias en la edad adulta. En promedio, solo los individuos de la franja etaria de 2 a 4 años cumplen con la recomendación de las Guías Alimentarias (para esa franja de edad, 3 porciones diarias). El consumo de lácteos promedio por parte de una gran mayoría de los encuestados se encuentra por debajo de las recomendaciones correspondientes para su edad, con una tasa de "incumplimiento" que va desde un 45% de los individuos de 2 a 4 años, hasta un 87% de los individuos de 13 a 18 años, tal como se observa en la Figura 12.

La proporción de individuos que consumieron la cantidad de porciones de lácteos recomendadas o menos se muestra en la Tabla 7, mientras que en la Figura 13 y en la Tabla 8 se muestra el aporte de calcio de los productos lácteos, y la brecha entre el consumo promedio de calcio y la ingesta recomendada.

TABLA 7. NÚMERO DE PORCIONES DE LÁCTEOS Y DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN CANTIDAD DE PORCIONES DE LÁCTEOS CONSUMIDAS, POR GRUPO DE EDAD.

Edad	Promedio (porciones)	Menos de 1 porción (%)	1 porción (%)	2 porciones (%)	3 porciones (%)	Más de 3 porciones (%)
2 a 4 años§	3,3±1,3	0,9	6,6	37,7	31,1	23,6
5 a 12 años§	2,6±1,0	2,5	24,1	44,4	17,9	10,5
13 a 18 años§	2,0±1,0	17	35,9	34	10,5	2,6
19 a 30 años*	1,7±0,9	21,8	43,6	25,6	6,8	2,1
31 a 50 años*	1,7±1,0	25,3	43,4	25	5	1,1
51 a 65 años*	1,6±1,1	31,9	36,9	21,3	6,3	3,8

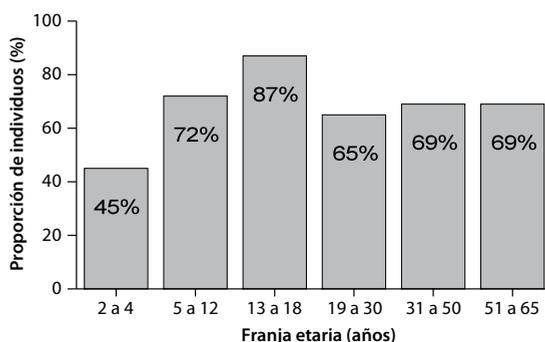
§ Recomendación según Guías Alimentarias: 3 porciones diarias de lácteos.

* Recomendación según Guías Alimentarias: 2 porciones diarias de lácteos.

Las celdas sombreadas con gris señalan a los individuos que cumplen con la ingesta recomendada de lácteos.

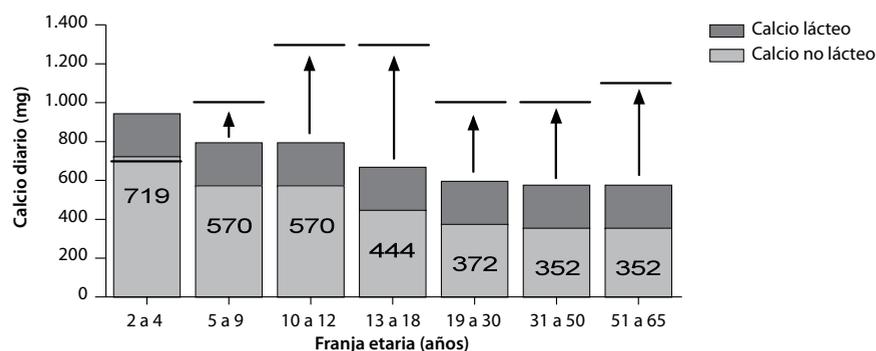
Fuente: Estudio de patrones de consumo de lácteos y calcio en población argentina, CESNI 2012.

FIGURA 12. PROPORCIÓN DE INDIVIDUOS QUE NO ALCANZA LA RECOMENDACIÓN DE CONSUMO DE PORCIONES DIARIAS DE LÁCTEOS.



Fuente: Estudio de patrones de consumo de lácteos y calcio en población argentina, CESNI 2012.

FIGURA 13. INGESTA DIARIA DE CALCIO DESAGREGADA POR ORIGEN Y POR FRANJA ETARIA.



Fuente: Estudio de patrones de consumo de lácteos y calcio en población argentina, CESNI 2012.

En la Figura 13, las barras gris oscuro indican los mg de calcio lácteo diario consumidas por los individuos de cada franja etaria; las barras gris claro muestran los mg de calcio no-lácteo promedio potencialmente aportados por los alimentos no lácteos, de acuerdo con las hojas de balance (224 mg ca/día). Las líneas horizontales indican la IDR según la franja etaria. Las flechas indican la brecha estimada entre el consumo diario de calcio y la IDR.

TABLA 8. ADECUACIÓN DE LA INGESTA DE CALCIO Y DEL CONSUMO DE PORCIONES DE LÁCTEOS.

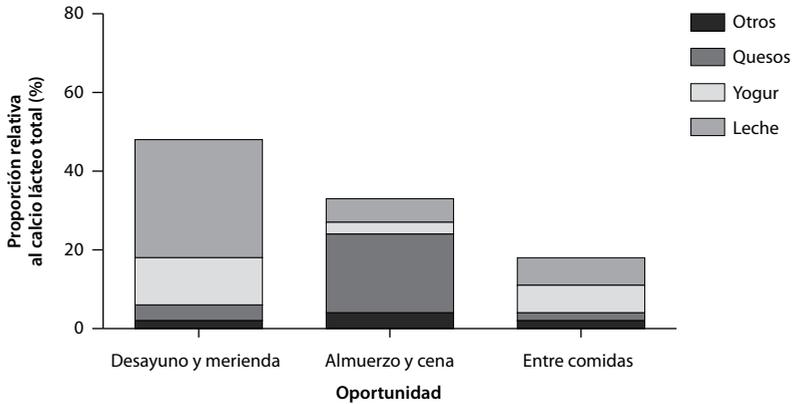
Edad (años)	Consumo de lácteos		Ingesta diaria de calcio lácteo (mg) media \pm DS	Ingesta diaria de calcio no lácteo estimado* (mg)	Ingesta diaria de calcio total estimado (mg)
	Consumo diario (porciones) media \pm DS	Adecuado a las recomendaciones (%)			
2 a 4	3,3 \pm 1,3	55	719 \pm 265	224	943
5 a 12	2,6 \pm 1,0	28	570 \pm 211	224	794
13 a 18	2,0 \pm 1,0	13	444 \pm 222	224	668
19 a 30	1,7 \pm 0,9	35	372 \pm 195	224	596
31 a 50	1,7 \pm 1,0	31	352 \pm 204	224	576
51 a 65	1,6 \pm 1,1	31	352 \pm 239	224	576

*Calculado a partir de las hojas de balance de alimentos FAOSTAT 2009.

Fuente: Estudio de patrones de consumo de lácteos y calcio en población argentina, CESNI 2012.

Con la finalidad de analizar posibles momentos de intervención para mejorar la ingesta de calcio, se analizó el aporte relativo de este mineral proporcionado por el consumo de lácteos en tres ocasiones distintas, denominadas “Desayuno y merienda”, “Almuerzo y cena” y “Entre comidas”. Los datos señalaron que la contribución relativa de cada una de estas oportunidades a la ingesta de calcio total diario se mantiene relativamente constante entre los diferentes grupos etarios, y que corresponde –en promedio– a un 48% en el “Desayuno y merienda”, 34% a durante el “Almuerzo y cena” y 18% “Entre comidas”. La Figura 14 muestra que la leche representa el mayor aporte de calcio lácteo en el “desayuno y merienda” (30% del calcio lácteo), seguida por los yogures, mientras que los quesos son el aporte más significativo durante el “Almuerzo y cena” (20% del calcio lácteo).

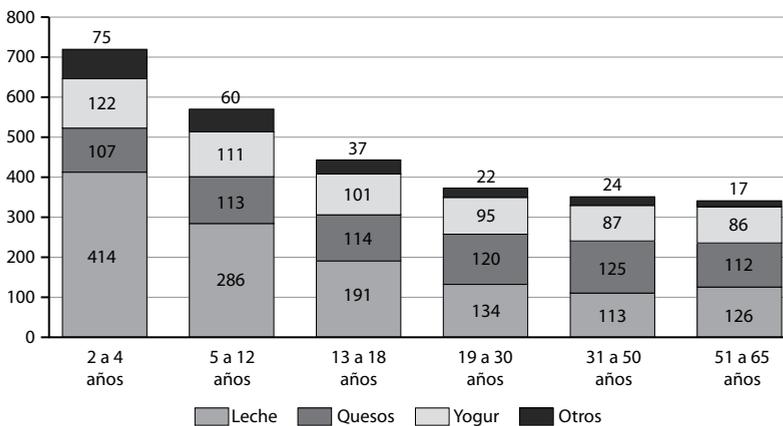
FIGURA 14. APOORTE DE CALCIO DE LOS DIFERENTES TIPOS DE LÁCTEOS SEGÚN LA OPORTUNIDAD DE CONSUMO.



Fuente: Estudio de patrones de consumo de lácteos y calcio en población argentina, CESNI 2012.

A su vez, se analizó la constitución de las porciones de lácteos consumidas diariamente, desagregándola en las categorías “Leche”, “Yogur”, “Quesos” y “Otros lácteos” (fundamentalmente postres elaborados con leche o infantiles) (Figura 15). Este análisis se llevó a cabo para cada franja etaria. La principal diferencia entre los distintos grupos de edades fue el aporte de calcio lácteo que proviene del consumo de leche fluida; el resto de los aportes (quesos, yogures y otros) se mantiene considerablemente invariable.

FIGURA 15. APOORTE PROMEDIO DE CALCIO DE LOS DIFERENTES TIPOS DE LÁCTEOS SEGÚN GRUPO DE EDAD (MG/D).



Fuente: Estudio de patrones de consumo de lácteos y calcio en población argentina, CESNI 2012.

V. INGESTA DE VITAMINA D

La evaluación de la ingesta de vitamina D y su adecuación a las recomendaciones presenta dificultades debido a que esta vitamina, además del aporte proveniente de los alimentos, también puede ser sintetizada en la piel por la acción de los rayos UV sobre el 7 dehidrocolesterol. Argentina es un país muy extenso a lo largo de distintas latitudes (del paralelo 21° al 55°), y por ese motivo presenta diferentes niveles de dependencia del aporte alimentario (o de suplementos) para cubrir las necesidades de vitamina D. En Argentina se dispone de muy poca información con respecto a la ingesta de vitamina D a nivel poblacional, y tampoco existen datos del nivel de adecuación de la ingesta a las recomendaciones nutricionales. En la interpretación de los datos de adecuación de la ingesta de vitamina D debe tenerse en cuenta que las ingestas recomendadas están formuladas para poblaciones con mínima exposición a la luz solar, y por lo tanto una ingesta de vitamina D por debajo de la ingesta recomendada puede no ser riesgosa si el individuo tiene una adecuada exposición a la luz solar.

La 1° Encuesta Alimentaria y Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires es uno de los pocos estudios que ha incluido a la vitamina D dentro de los nutrientes analizados en la encuesta alimentaria por recordatorio de 24 hs. Si bien sus resultados no son representativos de todo el país, brindan información de la ingesta de vitamina D a lo largo del ciclo vital. En la Tabla 6 se muestra la mediana y la media de ingesta de vitamina D, y qué porcentaje de la población que no alcanza la ingesta recomendada (EAR = 10 µg/d). La ingesta más elevada se observa en los niños de 7 a 23 meses, debido a que cerca de uno de cada 4 niños (24,6%) consumió suplementos de vitamina D (bajo la forma de multivitamínicos con vitaminas A, C y D en la mayoría de los casos). La mediana de ingesta se ubicó en todos los grupos etarios muy por debajo de la ingesta recomendada, y más del 90% de la población mayor de 2 años de la Ciudad de Buenos Aires no alcanza a cubrir el requerimiento promedio estimado de vitamina D a partir de la ingesta de alimentos y suplementos (Tabla 9). Al interpretar este dato debe tenerse en cuenta que la ciudad de Buenos Aires se encuentra a 36° de latitud sur, con lo cual no es considerada una zona de riesgo con respecto a la exposición a la luz solar, pero las características de la vida urbana, las recomendaciones de utilización de pantallas solares y las recomendaciones de no exponer al sol a los niños pequeños hacen que puedan existir individuos que no tengan suficiente exposición solar en los cuales una ingesta adecuada de vitamina D es esencial para mantener un adecuado estado nutricional.

El consumo de suplementos de vitamina D en los preescolares, escolares, adolescentes y mujeres adultas fue bajo, mientras que un 3,6% en los adultos mayores consumió un suplemento de calcio y vitamina D, y un 1,9% ingirió un suplemento de vitamina D el día del recordatorio.

TABLA 9. INGESTA DE VITAMINA D Y PREVALENCIA DE INGESTA INADECUADA POR GRUPO DE EDAD.

Vitamina D ($\mu\text{g}/\text{d}$)	Niños 7 a 23 meses	Niños 2 a 4 años	Niños 5 a 12 años	Adoles- centes 13 a 18 años	Mujeres 19 a 49 años	Mujeres lactantes	Adultos mayores
Mediana	6,7	5,5	3,9	3,3	2,4	2,9	2,3
Media	10,7	3,7	2,9	4,4	4,1	4	3,6
Desvío estándar	12,8	5,0	3,7	4,6	14,8	4,7	4,9
% Ingesta inferior a la recomendación	68,6%	91,2%	98,1%	91,70%	91,7%	90,9%	93,4%

Fuente: elaboración propia con datos de la 1° Encuesta Alimentaria Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires.

En cuanto a las fuentes alimentarias de vitamina D, la mayor proporción proviene de los lácteos, principalmente de la leche, que en nuestro país se encuentra fortificada con vitaminas A y D obligatoriamente en el caso de la leche parcialmente descremada, y voluntariamente para las leches enteras. Las leches, yogures y postres fueron los principales aportadores de la vitamina D proveniente de alimentos (sin incluir suplementos) en los distintos grupos etarios de la EAN CABA.

VI. BIBLIOGRAFÍA CITADA

[1] Encuesta Nacional de Nutrición y Salud ENNYS, Documento de Resultados 2007. Ministerio de Salud.

[2] 1° Encuesta Alimentaria y Nutricional de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, en prensa

[3] Guías alimentarias: manual de multiplicadores / Silvia Lema, Elsa N. Longo y Alicia Lopresti. 1ª. ed. 1ª reimp. - Buenos Aires: Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas, 2003

[4] Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca. Subsecretaría de Lechería Disponibles en http://64.76.123.202/site/_subsecretaria_de_lecheria/lecheria/07_Estad%C3%ADsticas/index.php Consultado en Julio de 2013

[5] Perfiles Nutricionales por Países – ARGENTINA Enero 2001. FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación). Disponible en <ftp://ftp.fao.org/esn/nutrition/ncp/ARGmap.pdf> Consultado en septiembre de 2013.

[6] Hojas de balance de alimentos, FAO. Disponible en <http://faostat.fao.org/site/368/default.aspx#ancor> Consultado en mayo de 2013.

[7] Patrones de consumo de lácteos y calcio en población argentina. CESNI 2012.

[8] Ministerio de Salud. La alimentación de los niños menores de dos años. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud -ENNyS 2010. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2010.

[9] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine National Academies. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academic Press 2011.

DISTRIBUCIÓN DE LA INSOLACIÓN Y LA BIOFORMACIÓN DE VITAMINA D EN UNA GEOGRAFÍA QUE SE EXTIENDE EN LA LATITUD

Beatriz Oliveri

beatrizoliveri@yahoo.com.ar

- Médica
- Investigadora independiente del Conicet
*Laboratorio Enfermedades Metabólicas óseas
Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM)
UBA-CONICET,
Hospital de Clínicas "José de San Martín"*

RESUMEN

La vitamina D (VD) es esencial para la salud ósea y la regulación del metabolismo fosfocálcico. En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de su participación en la homeostasis de diferentes sistemas del organismo (cardiovascular, inmunológico, muscular) y en la regulación del crecimiento y diferenciación celular. La vitamina D se encuentra poco distribuida en los alimentos y su fuente principal en el ser humano es la síntesis en piel por exposición a la radiación ultravioleta (RUV) solar. Esta síntesis es modificada por la latitud, las variaciones estacionales, la pigmentación de la piel, la utilización de filtros o pantallas solares, por el envejecimiento y por los hábitos socio-culturales o consejo médico que llevan a menor exposición solar. Su estado nutricional se evalúa por los niveles circulantes del metabolito 25-hidroxivitamina D (25OHD). Existe coincidencia en considerar como deficiencia a los niveles de inferiores a 20 ng/ml, pero es controvertido si los niveles mayores a 20 ng/ml son suficientes y se requieren niveles de 25OHD > 30-40 ng/ml, tanto para la salud ósea como para sus acciones extra-esqueléticas. Las Recomendaciones Dietéticas Admitidas [RDA] para mantener las concentraciones séricas de 25OHD 20 ng/ml se han establecido en 600 UI/d de 1-70 años, 800 UI/día en >70 años y 400 UI/d como ingesta recomendada en primer año de vida. Dosis mayores se requieren en individuos con deficiencia de VD y en grupos de riesgo para alcanzar niveles adecuados de 25OHD. La deficiencia de vitamina D presenta alta prevalencia

mundial, siendo los grupos de mayor riesgo las embarazadas, neonatos e infantes y los mayores de 65 años. Los países del Cono Sur (Argentina, Chile y Uruguay), se extienden entre los 17° y 56° de Latitud Sur, con alta variación en la RUV y los niveles de 25OHD de acuerdo con ella. En las áreas de latitudes elevadas como en la Patagonia Argentina, se ha observado deficiencia de vitamina D en invierno entre el 100 y el 87% en las embarazadas del tercer trimestre y sus neonatos, en infantes y niños en edad escolar y en mayores de 65 años. En ciudades del área central del Cono Sur (Santiago de Chile, Montevideo y Buenos Aires), se han reportado niveles promedio de 25OHD en adultos en invierno entre 18 y 23 ng/ml, en mujeres postmenopáusicas entre 12 y 18 ng/ml y en ancianos entre 7 y 17 ng/ml. En el verano estos niveles aumentan, llegando incluso a duplicarse, fundamentalmente en los adultos jóvenes. En los mayores de 65 años e institucionalizados se observa escasa variación estacional de los niveles de vitamina D. Como conclusión en el Cono Sur, como a nivel mundial, se observa alta prevalencia de deficiencia de vitamina D, y es fundamental encarar medidas de suplementación adecuadas fundamentalmente en los grupos de mayor riesgo: mayores de 65 años, embarazadas, neonatos, infantes y en aquellos que habitan altas latitudes y/o por hábitos culturales o situaciones especiales poseen escasa exposición solar, fundamentalmente en las estaciones del año con menor radiación UV.

I. INTRODUCCIÓN

El avance de los conocimientos sobre metabolismo y mecanismo de acción de la vitamina D en las últimas décadas, ha confirmado el concepto que la vitamina D es una hormona esteroidea, más que una vitamina en el sentido clásico. La fuente principal en el ser humano ha sido naturalmente la exposición al sol, ya que está poco distribuida en los alimentos. Existen dos tipos de vitamina D o calciferoles: la vitamina D3 (D3) o colecalciferol, que se sintetiza en la piel por exposición a la radiación ultravioleta B (UBV), y que está presente en escasos alimentos de origen animal, como los pescados grasos (salmón, arenque, atún) y la yema de huevo, y la vitamina D2 (D2) o ergocalciferol, que se encuentra en levaduras y hongos [1]. Ambos calciferoles han sido producidos industrialmente, tanto para preparados farmacológicos como para la fortificación de alimentos (lácteos, jugos de frutas, margarina, cereales, pan).

La vitamina D es esencial para la salud ósea y la regulación del metabolismo fosfocálcico [1]. Participa también en la homeostasis de diferentes sistemas del organismo: cardiovascular, inmunológico, en la regulación del crecimiento y diferenciación celular [2]. La mayoría de los tejidos del organismo poseen receptores para vitamina D y la enzima para su metabolización al metabolito activo, la 1,25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D]. En las últimas décadas ha llamado la atención la elevada incidencia en todos los grupos etarios de deficiencia de vitamina D, evaluada por los niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHD) [3, 4]. Cuál es el nivel de 25OHD necesario para la salud ósea y para sus acciones extraesqueléticas, es un tema controvertido en la actualidad. El Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM) [5], estableció como deficiencia de vitamina D las concentraciones de 25OHD < 20 ng/ml y actualizó las Recomendaciones Dietéticas Admitidas (RDA, *Recommended Dietary Allowance*) para mantener las concentraciones séricas de 25OHD ≥ 20 ng/ml (Tabla 1), en 600 UI/d de 1-70 años, 800 UI/día en >70 años y 400 UI/d como ingesta recomendada en primer año de vida. Expertos en vitamina D han expresado su acuerdo con dicho nivel de deficiencia, pero consideran que los niveles óptimos de 25OHD tanto para la salud ósea como general son aquellos superiores a 30 ng/ml, y consideran que se requieren mayores dosis de vitamina D en individuos con deficiencia y en grupos de riesgo [6-9].

Los temas a desarrollar en este capítulo son los conceptos básicos de la síntesis, metabolismo y mecanismo de acción de la vitamina D, así como su participación en la homeostasis esquelética y mineral y la descripción del estado nutricional de vitamina D en el Cono Sur.

TABLA 1. RECOMENDACIÓN DIETÉTICA ADMITIDA (RDA) SEGÚN IOM.

Requerimientos de vitamina D según grupo etario:		
Grupo etario (edad), hombre(H)/mujer(M)	RDA Vitamina D: IU/d	Nivel Superior de Ingesta Tolerable; ^a IU/d
1 – 3 años (H + M)	600	2.500
4 – 8 años (H + M)	600	3.000
9 – 13 años (H + M)	600	4.000
14 – 18 años (H + M)	600	4.000
19 – 30 años (H + M)	600	4.000
31 – 50 años (H + M)	600	4.000
51 – 70 años (H)	600	4.000
51 – 70 años (M)	600	4.000
71 + años (H + M)	800	4.000
Embarazo y lactancia (M)		
14 – 18 años	600	4.000
19 – 50 años	600	4.000
Infantes IA [#]		
0 – 6 meses (H + M)	400	1.000
6 – 12 meses (H + M)	400	1.500

^aNivel Superior de Ingesta Tolerable: nivel por sobre el cual hay riesgo de efectos adversos.

[#]Refleja un valor de referencia de ingesta adecuada; No se estableció RDA para niños de 0-12 meses.

II. SÍNTESIS, METABOLISMO Y MECANISMO DE ACCIÓN DE VITAMINA D

El 7-dehidrocolesterol (7-DHC), sustrato de la vitamina D₃, se encuentra en las células epiteliales del estrato basal de la epidermis y en la dermis. Es transformado ante la exposición a UVB, (espectro de 290 a 315 nm de la radiación solar) en previtamina D₃. Esta, por una isomerización dependiente de la temperatura que dura aproximadamente 1-2 días, se convierte en D₃ que pasa a la circulación a través de su unión a su proteína transportadora específica (*vitamin D binding protein* o DBP) [1]. Si la exposición a la radiación UVB es prolongada, no se produce exceso o intoxicación por D₃, sino que por un mecanismo de auto-regulación, la previtamina D₃ es desviada hacia la síntesis de dos productos biológicamente inactivos: lumisterol y taquisterol. Varios factores influyen en la síntesis cutánea de vitamina D: pigmentación de la piel, edad, latitud, estación del año, uso de filtros y pantallas solares, tipo de vestimenta.

La melanina es el filtro natural de la piel, es producido por la epidermis y compete con el 7DHC por los fotones UV, por lo tanto cuanto más pigmentado es el individuo requiere una exposición solar tres a diez veces mayor para producir la misma cantidad de vitamina D que aquel con piel blanca [10]. La capacidad para sintetizar vitamina D decrece en función de la edad, por menor movilidad y exposición al aire libre y fundamentalmente debido a la disminución de la concentración de 7DHC en la

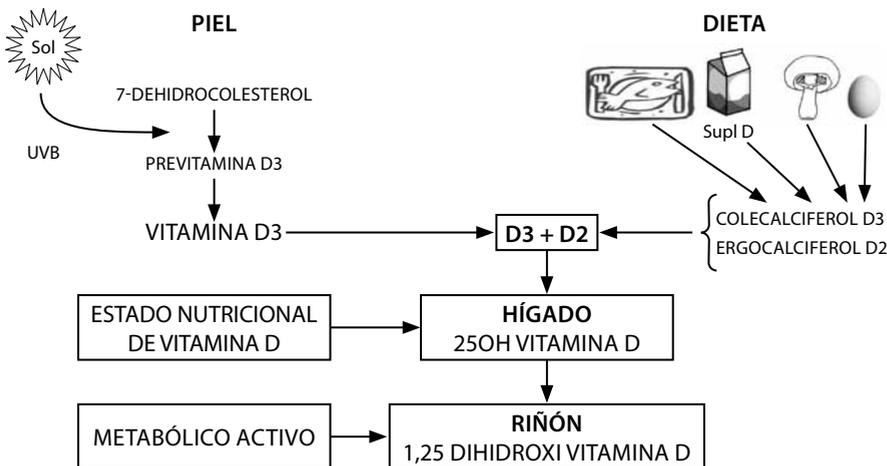
epidermis. Se puede calcular una declinación promedio entre el 8-10% por década a partir de los 20 años, que se profundiza en la tercera edad. Los individuos mayores de 70 años producen en promedio el 30% de D3 que un joven de 20 años ante la misma exposición solar [11]. La latitud, horario del día y estación del año modifican significativamente la producción de D3. El aumento del ángulo zenital solar, tanto por la rotación diaria como por el aumento de la distancia al Ecuador, causa modificaciones del espectro de la radiación del sol a longitudes mayores, con menor cantidad de fotones UVB. Por lo tanto, en altas latitudes y durante el invierno, disminuye o se anula la posibilidad de síntesis de D3 [12]. Hemos efectuado un estudio de fotoproducción de D3 *in vitro*, exponiendo ampollas de vidrio conteniendo el precursor 7-DHC en Buenos Aires (BA) (34°LS) y Ushuaia (55°LS) [13]. Durante un año, un día al mes se colocaron dichas ampollas al aire libre en dos franjas horarias: 10:30 am a 2:30 pm y de 8:00 am a 5:00 pm, y dos ampollas en los mismos horarios, en la oscuridad como control. Se cuantificó por cromatografía líquida de alta performance (HPLC) la concentración de 7DHC, previtamina D3, D3, taquisterol y lumisterol en cada ampolla por triplicado. Se midió la irradiancia UVB en Ushuaia directamente con un espectroradiómetro de alta resolución y en Buenos Aires se calculó matemáticamente a partir de la irradiancia total solar. Durante todo el año la fotoproducción de D3 (como sumatoria de pre D3 y D3) fue menor en Ushuaia que en BA y durante 4 meses (de abril a julio) fue casi nula en Ushuaia al igual que la UVB en esa latitud. Se observó una alta correlación en ambas ciudades entre las horas de sol/día y el porcentaje de D3 y pre D3 formadas ($r = 0,8$; $p < 0,001$) y entre la irradiancia UVB y la producción de D3 ($r = 0,7$; $p < 0,01$). Estos datos explicarían la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en esta ciudad, como se muestra posteriormente. Los fotoproductos de 10:30 am a 2:30 pm en cada estación y latitud fueron similares a los de 8:00 am a 5:00 pm, concluyendo que el primer horario es el útil para promover dicha síntesis.

El uso de protectores solares disminuye la formación de D3 en la piel. Se ha descrito que incluso a partir de filtros con factor 8 de protección puede decrecer significativamente dicha síntesis, disminuyendo más del 95% con FPS de 30. El uso crónico de filtros solares se asocia con niveles insuficientes de 25OHD circulantes [14]. La vitamina D ingerida (ya sea D2 o D3) es absorbida en intestino delgado como otros lípidos. Para que su absorción sea eficiente es fundamental la presencia de grasas en la luz intestinal, las cuales estimulan la secreción de la lipasa pancreática y ácidos biliares por los enterocitos. La vitamina D es principalmente englobada en quilomicrones, pasando a través del sistema linfático a la circulación. Se ha demostrado que su absorción es más efectiva cuando se acompaña de la ingesta de alimentos conteniendo grasa, y disminuye en individuos con insuficiencia pancreática, de sales biliares o que ingieren agentes para disminuir de peso que inhiben la absorción de grasas.

Tanto la vitamina D3 producida en la piel, como la D2 y D3 ingeridas en la dieta, requieren ser metabolizadas para su activación (Figura 1). Luego de entrar en circulación, son captadas por el tejido adiposo, el músculo y el hígado. Los pasos para su activación son dos hidroxilaciones [1]. La primera, en el hígado, es una 25-hidroxilación,

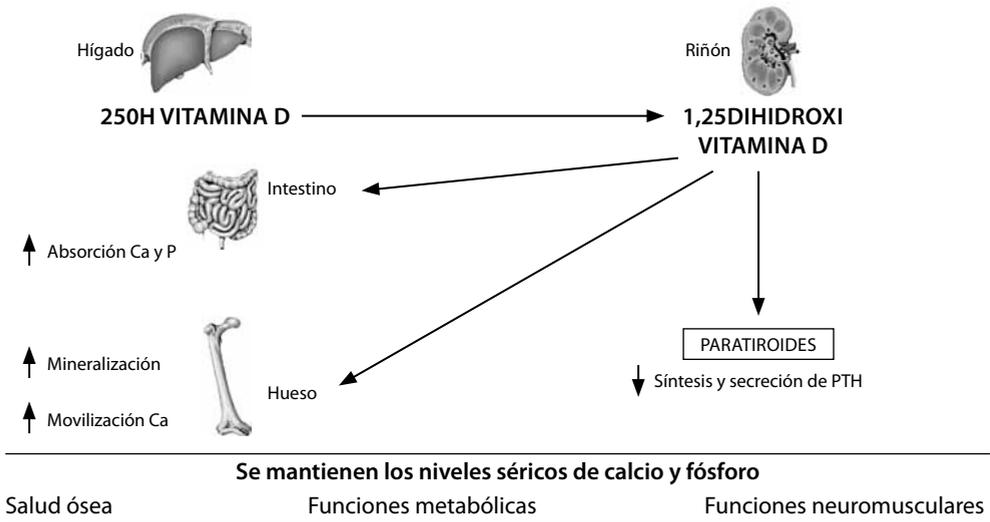
por enzimas citocromo P450 (principalmente CYP2R), que da como resultado el metabolito 25OHD, indicador del estado nutricional de vitamina D. La segunda reacción tiene lugar en el riñón por acción de la 1- α -hidroxilasa mitocondrial (CYP27B1), presente en las células del túbulo proximal, que convierte al 25OHD en 1,25(OH)₂D o calcitriol, que es su metabolito con mayor actividad. La síntesis de calcitriol es altamente regulada, siendo estimulada principalmente por la parathormona (PTH) y la hipofosfatemia, e inhibida por el *fibroblastic growth factor 23* (FGF23), la hiperfosfatemia y el mismo calcitriol. Otra hidroxilasa, la CYP24 hidroxilasa es estimulada por el calcitriol y por el FGF23, y convierte la 25OHD en 24,25(OH)₂D y al calcitriol en 1,24,25(OH)₃D, lo que comienza los múltiples pasos de catabolismo a productos biológicamente inactivos hidrosolubles, incluido el ácido calcitroico. El calcitriol unido a la DBP circula hacia sus órganos efectores, donde habría un receptor de anclaje de membrana para DBP que favorece su internalización por endocitosis, con chaperones intracelulares que movilizan el calcitriol para su unión al receptor de vitamina D (VDR). El mecanismo de acción del calcitriol es similar al de otras hormonas esteroideas, se une a su receptor VDR y forma un heterodímero con el receptor de retinoides (RXR), que interactúa con las regiones regulatorias de las secuencias específicas del ADN, activando o inhibiendo su transcripción. Se ha sugerido también la existencia de un receptor de membrana para vitamina D, que mediaría las respuestas rápidas no genómicas de la vitamina D [16, 17]. El receptor para 1,25(OH)₂D (VDR) y la enzima CYP27B1 que permite la conversión del 25OHD circulante a calcitriol están ampliamente distribuidos en la mayoría de las células del organismo [2]. El significado biológico de estas observaciones se encuentra en las numerosas acciones no clásicas, como sus efectos en la diferenciación y proliferación celular, en la regulación de la secreción hormonal y en la inmunomodulación.

FIGURA 1. METABOLISMO DE LA VITAMINA D Y SUS PRECURSORES.



La vitamina D participa de la regulación del metabolismo óseo y fosfocálcico a través de sus órganos efectores: intestino, riñón y hueso [1] (Figura 2).

FIGURA 2. ÓRGANOS EFECTORES Y REGULACIÓN DEL METABOLISMO ÓSEO Y FOSFOCÁLCICO.



Ante el aumento de la necesidad de calcio en el organismo, ya sea en períodos de crecimiento, en el embarazo o en individuos con dietas muy restringidas de este elemento, los niveles de calcitriol aumentan significativamente; estimulando la tasa de absorción de calcio a nivel intestinal, tanto por vía genómica como no genómica. Estimula la síntesis de la calbindina-9K (CB) y la expresión del canal epitelial de calcio. La CB promueve la absorción de calcio a través del borde en cepillo y su transporte a través de la célula hacia la membrana basal desde donde, por un proceso activo dependiente de una bomba Ca-ATPasa, es transferido a la circulación.

La vía no genómica modula un transporte rápido de calcio (transcaltaquia) que involucra la apertura de canales de calcio operados por el voltaje a través de la membrana [1, 18]. Durante mucho tiempo se ha discutido si el efecto del calcitriol sobre el hueso era directo sobre las células óseas o a través del aumento del producto calcio-fósforo por estímulo de la absorción intestinal de los mismos. En estudios experimentales en ratones *knock out* para el VDR (o sea que se anula el gen para producción del receptor de vitamina D), se observó la aparición de hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario y raquitismo. Si a estos ratones se les restaura el VDR humano en el duodeno por técnicas transgénicas, y se les administra una dieta "de rescate" rica en Ca, P y lactosa, se normalizan la calcemia y la PTH y se mejora el raquitismo, lo que apoyaría la teoría de la importancia fundamental de la acción de vitamina D sobre el intestino para la mineralización ósea. Sin embargo, estudios *in vitro* han comprobado acciones directas del calcitriol en hueso. El calcitriol posee una acción rápida de estímulo del osteoblasto con

aumento de la síntesis de RANK-L, de modo que al unirse al RANK de los precursores de osteoclastos favorece su diferenciación y función, con aumento de la resorción ósea, en una acción concordante con PTH, para aumentar la calcemia y mantenerla dentro de la concentración normal para sus múltiples funciones en el organismo. El calcitriol también estimula la producción de osteocalcina y osteopontina en osteoblastos y un regulador transcripcional de la diferenciación osteoblástica como es el RUNX2 [1].

En el ser humano la deficiencia de vitamina D impide la normal mineralización del osteoide y lleva a una severa enfermedad ósea: raquitismo en los niños y osteomalacia en adultos. La administración oral de vitamina D₂, D₃, o 25OHD cura la osteomalacia y el raquitismo. La administración de calcitriol aumenta la absorción intestinal de calcio, pero no es suficiente para normalizar los defectos de mineralización.

En el tejido renal, el calcitriol potencia el efecto de la PTH de aumento de la reabsorción del calcio en el túbulo contorneado distal. Además, induce la síntesis de calbindinas y del transportador de calcio TRPV5 en túbulos distales. Como ya se ha nombrado previamente, regula las hidroxilasas renales, inhibiendo la 1- α -hidroxilasa e induciendo la 24-hidroxilasa. Para completar la regulación del metabolismo mineral, el calcitriol inhibe la síntesis y secreción de PTH [1].

III. ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA D EN DIFERENTES GRUPOS ETARIOS

La deficiencia de vitamina D se encuentra universalmente distribuida en todos los continentes y se considera un problema de Salud Pública [4]. A continuación se analizará la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en el mundo y en el Cono Sur, de acuerdo con los datos publicados y las principales consecuencias de dicho déficit. Se considerarán los niveles de 25OHD menores de 20 ng/ml como deficiencia, los <10 ng/ml deficiencia severa y los mayores de 30 ng/ml se clasificarán como niveles óptimos.

Los tres países del Cono Sur de América, Argentina, Chile y Uruguay, se extienden en una Latitud Sur entre 17 y 56°, conformando un territorio con amplia variación de la irradiancia UVB y de los niveles de vitamina D de acuerdo con ella. La mayoría de los estudios se han efectuado en el invierno, en grupos que no reciben suplementación con vitamina D, considerando que es la época donde se encuentra mayor riesgo de deficiencia. Algunas investigaciones han evaluado la variación estacional o niveles durante todo el año.

III.A. EMBARAZADAS

Los niveles adecuados de vitamina D en las embarazadas son fundamentales tanto para evitar patologías de la gestación como para favorecer un adecuado nivel de vitamina D en el feto y neonato, que dependen exclusivamente de la 25OHD que reciben a través de la placenta.

En el mundo, se ha observado alta prevalencia de niveles bajos de 25OHD en embarazadas, no solamente asociados a los clásicos factores de riesgo –elevada latitud, meses invernales, piel muy oscura– sino también en mujeres que por razones socio-culturales-religiosas tienen escasa exposición al sol, o están totalmente cubiertas a pesar de vivir en áreas cercanas al Ecuador, y en aquellas con piel oscura que han migrado a regiones con menor UV que en su lugar de origen [19-22]. La deficiencia de vitamina D en embarazadas se ha asociado con mayor incidencia de preeclampsia, cesárea, vaginosis, parto prematuro y diabetes gestacional [23-25]. En referencia a su efecto sobre el feto, niveles de 25OHD bajos se asociaron a cambios metaforéticos que recuerdan las modificaciones de raquitismo, evaluados por ultrasonido en los fetos ya a 19 semanas de embarazo [26]. Los niveles de 25OHD maternos se asociaron positivamente con la masa ósea y peso de nacimiento en neonatos en algunos pero no todas las investigaciones [21, 27]. En Argentina se evaluaron los niveles de 25OHD al final del invierno en la Patagonia y zona Central, en madres en el postparto inmediato. En los grupos de Ushuaia (55° S), Río Gallegos (52° S) y Buenos Aires (34° S), se encontraron niveles promedio de 25OHD de $6,3 \pm 4,8$, $15,1 \pm 8,1$ y $14,4 \pm 8,7$ ng/ml respectivamente [28, 29]. La prevalencia de niveles de 25OHD <20 ng/ml fue del 100% en las madres de Ushuaia, 96% en las de Río Gallegos y 81% de las Buenos Aires. Los porcentajes de deficiencia severa (25OHD inferior a 10 ng/ml) se hallaron en 81% de las madres de Ushuaia, 30% de las de Río Gallegos y el 43% de las de Buenos Aires. Posteriormente estudiamos a embarazadas durante el tercer trimestre en hospitales de la Ciudad de Buenos Aires a lo largo de todo un año [30]. El 88% del grupo total presentaba niveles de deficiencia de vitamina D, con niveles de 25OHD mayores en verano-otoño que en invierno-primavera ($20,9 \pm 7,8$ ng/ml y $18,4 \pm 8,5$; $p < 0,05$). En esta misma población se estudió la ingesta de calcio, observando que el 65% tenían ingestas por debajo de lo recomendado y que aquellas embarazadas con ingestas de calcio diarias <1.000 mg presentaban, los marcadores de resorción ósea mayores que aquellas con ingestas ≥ 1.000 mg/día ($p < 0,05$), lo que podría ser deletéreo para el esqueleto materno. La IOM recomienda en las embarazadas RDA de 600 U/d [5]. Estas dosis serían insuficientes para los grupos de riesgo y para alcanzar niveles adecuados tanto para la salud ósea como para evitar complicaciones asociadas en el embarazo, y para niveles óptimos en el neonato [25]. Idealmente, habría que determinar el nivel sérico de 25OHD en mujeres embarazadas [7]. De no ser posible, se recomienda suplementar con una dosis de 800-1.200 UI de vitamina D diarias. Actualmente, se carece de evidencia que muestre la inocuidad de dosis altas intermitentes (100.000 UI o más) en mujeres embarazadas [7]. Otra opinión es la de una reciente revisión Cochrane, en la cual determinó que la suplementación de vitamina D no tendría efectos, salvo en la prevención de la preeclampsia en mujeres de riesgo (hipertensas, o que ya han tenido preeclampsia en embarazos previos) [31]. Por lo tanto, se requieren protocolos prospectivos controlados para poder determinar la utilidad y seguridad de diferente dosis de suplementación en embarazadas tanto para la salud materno-fetal y de

los neonatos. Entre estos protocolos, en la actualidad se encuentra en realización el estudio MAVIDOS (*Maternal Vitamin D Osteoporosis Study*), que tiene por objetivo comprobar la hipótesis que la suplementación de vitamina D (1.000 UI/d) en el embarazo en aquellas mujeres con niveles de 25OHD entre 10 y 40 ng/ml, resultará en mejor masa ósea neonatal, que en aquellas sin suplementación [32].

III.B. NEONATOS E INFANTES

La 25OHD pasa a través de la placenta a la circulación fetal, siendo la única fuente de vitamina D durante la vida fetal [33]. Al nacer, los niveles en el neonato corresponden al 60-80% de los maternos. La 25OHD tiene una vida media de aproximadamente tres semanas, por lo que es fundamental comenzar la suplementación con vitamina D en el primer mes de vida para evitar hipovitaminosis D. Al poseer la leche materna muy baja concentración de vitamina D, (rango 15-50 UI/litro), los niños con lactancia materna exclusiva constituyen una población de riesgo si no son suplementados. La advertencia de limitar en el primer semestre de vida la exposición solar por el posible daño cutáneo, constituye otro riesgo de deficiencia de vitamina D en infantes.

Una alta prevalencia de deficiencia severa de vitamina D (entre 20-90%), se ha observado a nivel mundial, principalmente en bebés nacidos en invierno o al final de primavera, en altas latitudes, de piel oscura, con lactancia materna exclusiva y sin suplementación de vitamina D, de madres con muy escasa exposición solar por razones religioso-culturales [4, 35-37]. En Argentina el estado nutricional de vitamina D fue evaluado en sangre de cordón al final del invierno. En neonatos de Ushuaia (55° S), Río Gallegos (52° S) y Buenos Aires (34° S), los niveles promedio de 25OHD hallados fueron $4,0 \pm 2,7$, $8,9 \pm 5,7$ y $11,3 \pm 6,0$ ng/ml respectivamente, y marcan deficiencia. Niveles de 25OHD ≤ 10 ng/ml se observaron en el 100% de los neonatos de Ushuaia, 78% de los de Río Gallegos y 28% de los de Buenos Aires. Y niveles < 20 ng/ml en todos los de Ushuaia, 96% de Río Gallegos y 90% de los de Buenos Aires. La relación entre los niveles de 25OHD maternos y de sangre de cordón mostraron una asociación positiva entre 0,6 y 0,86 $p < 0,001$, enfatizando la importancia de adecuados niveles maternos para el neonato [28, 29].

Las consecuencias la deficiencia de vitamina D, en los neonatos e infantes son mayor riesgo de hipocalcemia, que si es severa puede causar incluso síndrome convulsivo y cardiomiopatía, raquitismo, fracturas y mayor incidencia de otras patologías extraesqueléticas como diabetes tipo 1, esclerosis múltiple e infecciones respiratorias [25, 38, 39].

En neonatos e infantes de hasta 1 año de edad, la ingesta recomendada de vitamina D es de 400 UI/d [5, 7]. Las dosis para la prevención en grupos de riesgo aumentado y en tratamiento de raquitismo son mayores [7, 39].

III.C. NIÑOS Y ADOLESCENTES

La deficiencia severa de vitamina D causa raquitismo carencial, como ya se ha comentado en el punto anterior. Los niveles de riesgo a partir de los cuales aumenta significativamente la posibilidad de tener raquitismo son aquellos menores a 8 y 12 ng/ml según las diferentes series [40]. El raquitismo se caracteriza por una mineralización ósea insuficiente, que ocasiona ensanchamiento metafisario incluso doloroso, principalmente en muñecas, uniones condrocostales, rodillas y deformidades de miembros inferiores progresivas. Se acompaña de retraso de cierre de fontanelas en los primeros meses, retraso de la dentición, del crecimiento y de la deambulaci3n por la hipotonía muscular y dolor óseo. En general, se diagnostica en la etapa de hiperparatiroidismo secundario con deficiencia severa de vitamina D con signos radiológicos específicos.

El raquitismo fue reconocido y descrito como enfermedad ósea severa en el siglo XVII, donde se empezó a observar con mayor frecuencia coincidiendo con el aumento de la urbanización de la poblaci3n, donde los chicos jugaban en áreas sin sol, con alta contaminaci3n atmosférica, disminuyendo significativamente la síntesis endógena de vitamina D. Pero fue recién en el siglo XIX, con la gran revoluci3n industrial y a comienzos del siglo XX, que se profundizaron los estudios sobre su prevenci3n y tratamiento con exposici3n solar y lámpara de vapor de mercurio con espectro que incluye la UVB y con administraci3n de aceite de hígado de bacalao, en el cual se confirmó la existencia de compuesto con características “antirraquíticas”, que comenzó a denominarse vitamina D [41, 42].

Con los adelantos en el conocimiento fisiopatológico se implementaron medidas de prevenci3n que incluyeron consejos sobre exposici3n solar, utilizaci3n de alimentos fortificados y suplementos, con lo cual disminuyó significativamente la prevalencia de raquitismo. Sin embargo, en las últimas décadas ha aumentado su diagnóstico en grupos particulares: inmigrantes de piel oscura provenientes principalmente de India y África, grupos con dietas especiales (como las macrobióticas) o con poca exposici3n al sol, niños con lactancia materna prolongada sin suplementaci3n y en Medio Oriente, en algunos países de Asia (Mongolia, Tibet), y en ciertas regiones de África (Etiopía, Yemen) [4, 43, 44].

Los niveles disminuidos de vitamina D adolescentes [7, 45, 46], pueden influir negativamente en la obtenci3n de un adecuado pico de masa ósea y si la deficiencia es muy severa, ocasionar raquitismo con deformaciones de pelvis con futuros partos distócicos [47].

Se ha reportado alta prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D en niños y adolescentes, incluso en países con fortificaci3n de alimentos con vitamina D como EEUU. En el 68% de niños y adolescentes entre 6 y 21 años, presentaban niveles <30 ng/ml (94% en los de raza negra) y niveles inferiores a 20 ng/ml en más del 50% de los adolescentes hispánicos y de raza negra [48, 49]. En un reciente estudio que incluyó adolescentes de nueve países de Europa, 39% presentaban niveles de 25OHD

entre 30 y 20 ng/ml, 27% entre 19 y 11 ng/ml [50]. Niveles de deficiencia severa de 25OHD (<10-12 ng/ml) se observaron en adolescentes de países del Medio Oriente (70% en Irán, 80% en Arabia Saudita, 32% en el Líbano, 73%), 73% en India, y 15% en países de Europa [51].

En la Argentina se evaluaron niños y adolescentes sin suplementación con vitamina D de ciudades de la Patagonia –Ushuaia, Río Gallegos y Comodoro Rivadavia (55° a 42° S)–, zonas centrales como Buenos Aires (34°) y Norte –Salta y Tucumán (22-24°S) [40, 52, 53]. En la Patagonia los niveles de 25OHD promedio al final del invierno en edades entre 9 meses y 9 años oscilaron entre 9,3 y 14,1 ng/ml. En Buenos Aires en niños y adolescentes de 4 a 16 años los niveles fueron 20,2 ng/ml, en Tucumán (26° S), en niños de 5 a 9 años, 19,6 ng/ml. En la Ciudad de Ushuaia en verano los valores de 25OHD eran aproximadamente el doble que los invernales (invierno: $9,8 \pm 3,8$ ng/ml; verano: $18,4 \pm 7,3$ ng/ml; $p < 0,001$) y la PTH tenía un comportamiento contrario con valores mayores en invierno (58,2 contra 47,9 pg/ml; $p < 0,03$) [54]. Cuando se evaluó la influencia del color de piel en los niveles de 25OHD, no se encontró diferencia en invierno (época en la cual es casi nula la UVB, y por lo tanto la formación en piel de D3), pero en verano, época en la cual la fuente principal de vitamina D es la exposición a la UVB, se observaron mayores niveles de 25OHD en los niños de piel blanca que en los de piel oscura ($20,0 \pm 7,2$ contra $15,3 \pm 5,1$ ng/ml; $p < 0,05$) seguramente por la acción de filtro de la melanina para la UVB de dicha estación del año.

En el Norte de la Argentina, San Antonio de los Cobres, provincia de Salta, con altura sobre el nivel del mar de 3.750 m y 24,2° LS, se estudiaron en otoño 290 niños coyas, con piel oscura (fototipo IV), de edad $10,6 \pm 2,9$ años. Los niveles de 25OHD fueron 10,03 ng/ml (7,9 - 12,9), 96,6% de los niños niveles <20 ng/ml y 49,7% con deficiencia severa <10 ng/ml. En esta zona independientemente de la latitud, por las condiciones adversas climáticas por la altitud y las características de piel oscura de los niños, han influido para una escasa síntesis de vitamina D [53].

En la Argentina realizamos un estudio para evaluar la incidencia de raquitismo nutricional. Observamos que desde el nacimiento a los 14 años la incidencia de raquitismo nutricional era 2,7 veces superior en la Patagonia (39° a 54° S) que en la región pampeana central y 8,5 veces mayor que en el resto del país, reflejando la alta incidencia de deficiencia vitamina D en infantes, niños y adolescentes en esta región [40].

En niños mayores de 1 año y adolescentes, la dosis recomendada es de 600 UI diarias [5] han efectuado protocolos de suplementación en el Sur del país con dosis intermitentes de 150.000 UI D al principio del otoño o dos dosis de 100.000 UI D durante el invierno que fueron efectivas y seguras [55, 56].

III.D. ADULTOS JÓVENES, MUJERES POSTMENOPÁUSICAS Y ADULTOS MAYORES

III.D.I. ADULTOS JÓVENES

Los niveles de vitamina D y la consecuencia de su deficiencia se han evaluado escasamente en adultos jóvenes en comparación con otras edades. Datos de EE.UU. del estudio NHANES 2002-2004 mostraron que el 35% de las mujeres y el 29% de los hombres de 20-49 años tenían niveles de 25OHD <20 ng/ml, y sólo el 27% de ambos sexos presentaba niveles óptimos >30 ng/ml. Los porcentajes de deficiencia de vitamina D eran mayores que los publicados en el estudio NHANES III 1988-1999, aumento que se atribuyó a la tendencia a mayor uso de protectores solares, menor actividad al aire libre y mayor índice de masa corporal [57, 58]. En Buenos Aires se evaluaron grupos de adultos entre 24 y 52 años que mostraron niveles promedio de 25OHD en el invierno entre 22 y 17 ng/ml, con porcentajes de niveles deficientes menores a 20 ng/ml entre 70,6 y 42,6% [59-62]. En verano aumentaban significativamente, llegando a promedios de 25OHD entre 23 y 40,8 ng/ml y disminuyendo los porcentajes de 25OHD <20 ng/ml a 5,3 y 14,7%, concordante tanto con las mejores condiciones climáticas y una mayor RUV [13]. En Santiago de Chile, que posee una latitud similar a la de Buenos Aires, los niveles de 25OHD deficientes en mujeres sanas premenopáusicas, con exposición solar adecuada y sin factores de riesgo, estuvieron dentro del mismo rango con 47% en invierno y 7% en verano [63].

III.D.II. MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

El factor determinante de la osteoporosis postmenopáusica es la disminución es la disminución de niveles de estrógenos, con los cambios asociados de aumento de la frecuencia y activación de un remodelamiento óseo no balanceado. En los primeros años primeros años de la menopausia se registra una pérdida de densidad mineral ósea promedio de 3% anual. Se ha documentado la alta prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D en esta etapa.

A nivel mundial Lips y colaboradores [64] realizaron un estudio en 18 países de 5 continentes, de mujeres postmenopáusicas. La mayoría de ellas con una densidad mineral ósea muy disminuida (*T-score* $<-2,5$) o con fracturas, que presentaron en promedio niveles inadecuados de 25OHD (≤ 30 ng/ml) en el 59%, con un rango entre 50,8 y 80,6%. Los factores de riesgo con mayor asociación con estos niveles inadecuados fueron tener índice de masa corporal >30 kg/m, piel más oscura, vivir en altas latitudes, poseer una salud frágil, no recibir suplementación con vitamina D o ingerir dosis menores a 400 UI/d de vitamina D y en casos especiales como en Medio Oriente, no tener exposición al sol por razones culturales a pesar de vivir en zonas cercanas a Ecuador. Este último concepto coincide con varios trabajos de niveles de deficiencia severa (<10 ng/ml) en países de población musulmana, en los cuales las mujeres usan ropa que las cubre casi totalmente [3]. En EE.UU. en mujeres osteopénicas de 61

ciudades se encontró una prevalencia de niveles menores a 30 ng/ml de 50,7% en el grupo de 51-60 años [65].

Se han estudiado en Argentina, en Buenos Aires, los niveles en mujeres postmenopáusicas, con densidad mineral normal, osteopenia u osteoporosis, con edades promedio entre 58 y 63 años presentando niveles de 25OHD promedio entre 20 y 12 ng/ml, con alto porcentaje de deficiencia de vitamina D [66-68]. En Santiago de Chile mujeres postmenopáusicas ($63,7 \pm 9,7$ años) con adecuada exposición al sol, presentaron niveles deficientes menores a 20 ng/ml el 60% en invierno y 57% en verano [63]. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D en mujeres postmenopáusicas, se ha investigado la importancia de niveles óptimos de 25OHD para la eficacia de tratamientos específicos para osteoporosis (principalmente bifosfonatos, BF). Se evaluó fundamentalmente, la respuesta a través de los cambios en valores de densidad mineral ósea (DMO), comparando los pacientes con niveles de deficiencia contra aquellos con suficiencia de vitamina D, utilizando como límite de corte niveles de 25OHD entre 16 y 33 ng/ml [69-75]. La mayoría de trabajos, aunque no todos, encontraron mejor respuesta en la DMO de columna lumbar y/o cuello de fémur y/o fémur total, en aquellos con suficiencia de vitamina D. Dos trabajos recientes [74, 75] analizaron la influencia del nivel de vitamina D sobre la posibilidad de tener una respuesta inadecuada al tratamiento con BF, de acuerdo con los criterios de Eurofors [76]. Concluyeron que los niveles de 25OHD de 30-33 ng/ml eran los que mejor definían la diferencia entre pacientes respondedores y no respondedores, con una probabilidad de respuesta inadecuada al tratamiento 4 veces mayor en los pacientes con niveles de 25OHD inferiores a los señalados (ODD ratio 4.53; IC95%: 2,17 - 9,48; $p < 0,0001$ y ODD ratio 4,42; IC95%: 1,22 - 15,97; $p = 0,02$) [74, 75].

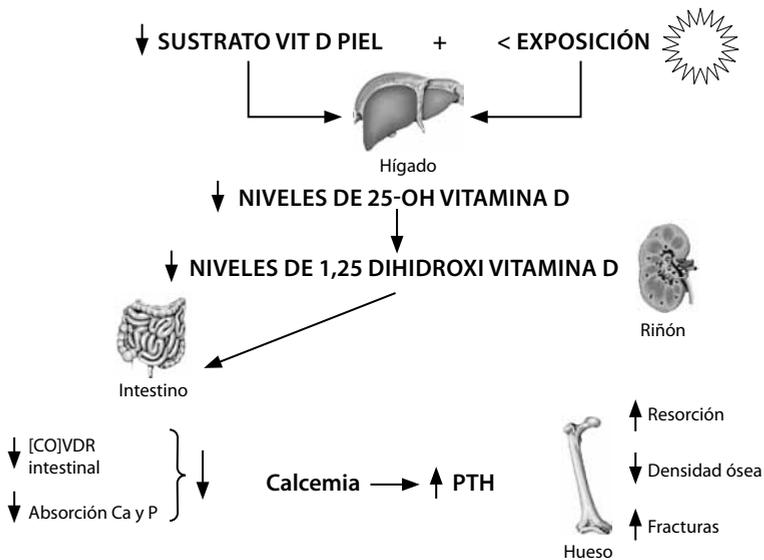
III.D.III. ADULTOS MAYORES

La homeostasis del metabolismo mineral se modifica con el envejecimiento. Se observa una disminución marcada de los niveles de 25OHD, por exposición solar disminuida, en general por menor movilización o por estar institucionalizados y por disminución del sustrato de vitamina D en piel con el envejecimiento. Los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ presentan tendencia a disminuir a partir de los 65 años, al igual que el número de receptores de vitamina D en intestino causando, menor absorción intestinal de calcio, hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario (Figura 3). Los niveles disminuidos de 25OHD y el hiperparatiroidismo secundario se asocian a un aumento de la resorción ósea, disminución de la densidad mineral ósea, disminución de la fuerza y función muscular con aumento del riesgo de caídas y de fracturas osteoporóticas [9]. El IOM [5] sostiene también en esta edad como niveles suficientes de 25OHD aquellos $\geq 20\text{ng/ml}$. Pero varios grupos de expertos apoyan la necesidad de niveles de 25OHD $\geq 30\text{ng/ml}$ [9, 77] para la salud ósea basados en los siguientes conceptos.

1. Relación entre los niveles de PTH y 25OHD: una de las evaluaciones clásicas ha sido investigar qué niveles son necesarios para mantener las concentraciones de PTH en rango normal, para evitar las consecuencias deletéreas del hiperparatiroidismo secundario. Si bien los niveles reportados de 25OHD para inhibir aumento de PTH varían ampliamente entre 12 y 44 ng/ml, en general hay coincidencia que los niveles de PTH alcanzan una meseta alrededor de los 30 ng/ml [9, 78, 79].
2. Asociación entre la DMO y los niveles de 25OHD: en el estudio NHANES III, se halló una asociación positiva entre estos parámetros. Los valores de DMO seguían aumentando hasta niveles de 25OHD de 36,8 ng/ml tanto en jóvenes como en adultos mayores de ambos sexos [80].
3. Niveles de 25OHD y absorción de calcio: Heaney y colaboradores evaluaron en individuos con niveles promedio basales de 20 ng/ml, la absorción de calcio en respuesta a suplementación con vitamina D, comparados con aquellos sin suplementar. Los que recibieron suplementación aumentaron la 25OHD a 34 ng/ml, con una absorción de calcio 65% mayor que el grupo control [81].
4. Relación con la función muscular y caídas: el riesgo de fractura de cadera aumenta entre 1,4 y 2,1 veces por cada disminución de un desvío estándar de las pruebas funcionales de miembros inferiores (velocidad de marcha y tiempo para pararse y sentarse). En el estudio NAHNES III se describió que las mujeres mayores de 60 años mostraban mejor función muscular de miembros inferiores a mayores niveles de 25OHD. La prueba de velocidad de marcha fue mejorando a medida que los niveles de 25OHD se elevaban de 9 a 37 ng/ml. En el estudio *Longitudinal Aging Study Amsterdam*, en el que participaron hombres y mujeres mayores a 65 años, se observó disminución de la función muscular a partir de los 30 ng/ml [82]. La mayoría de las fracturas de cadera son secundarias a una caída, por lo tanto los objetivos para la prevención de fracturas, no sólo son mejorar la calidad y densidad ósea sino disminuir el riesgo de caídas. Se observó una disminución significativa del 49% de las caídas en mujeres de 63 a 99 años, que vivían en geriátricos, y que recibieron una suplementación con 800 UI D y 1.200 mg de calcio/día comparadas con aquellas que sólo recibieron calcio. Un metaanálisis posterior mostró una reducción de riesgo de caída del 22%, comparando los sujetos que recibieron suplementación con vitamina D con aquellos no suplementados [83].
5. Relación entre vitamina D y riesgo de fracturas: un metaanálisis de los estudios randomizados, controlados en la población mayor de 60 años, utilizando dosis de vitamina D para prevención de fracturas osteoporóticas de cadera y no vertebrales, concluyó que aquellos que utilizaron dosis de vitamina D mayores de 700 UI/día, y que alcanzaban niveles de 25OHD entre 28-44 ng/ml, obtuvieron disminución del riesgo de fracturas de cadera del 26% y de fracturas no vertebrales del 23%, en contraposición con los que recibían dosis menores (400 UI/día), con niveles en promedio de 24 ng/ml sin efecto bene-

ficiosos sobre el riesgo de fractura [84]. Un metaanálisis posterior que incluyó 12 estudios controlados aleatorizados con evaluación del riesgo de fracturas no vertebrales y 8 estudios sobre riesgo de fracturas de cadera en mayores de 65 años, demostró que la disminución del riesgo de fractura (entre 15 y 29%), se hallaba con niveles de 25OHD >30-40 ng/ml [85]. Otros estudios no han hallado disminución del riesgo de fractura con la suplementación con vitamina D en población añosa [86, 87]. Uno de ellos, el estudio RECORD, con suplementación con 800 UI/D/día durante 4 años, midieron niveles de 25OHD solo en un subgrupo, con un resultado promedio de 25OHD de 24 ng/ml, concentración considerada insuficiente para el efecto antifracturaria en el metaanálisis de Bischoff nombrado para prevención de fracturas. El otro estudio [87] no midió niveles de 25OHD alcanzados. Cabe destacar que en ambos estudios se observó un cumplimiento muy bajo de la suplementación: entre 54-60%, lo cual podría haber influido en la falta de resultados positivos sobre la prevención del riesgo de fractura.

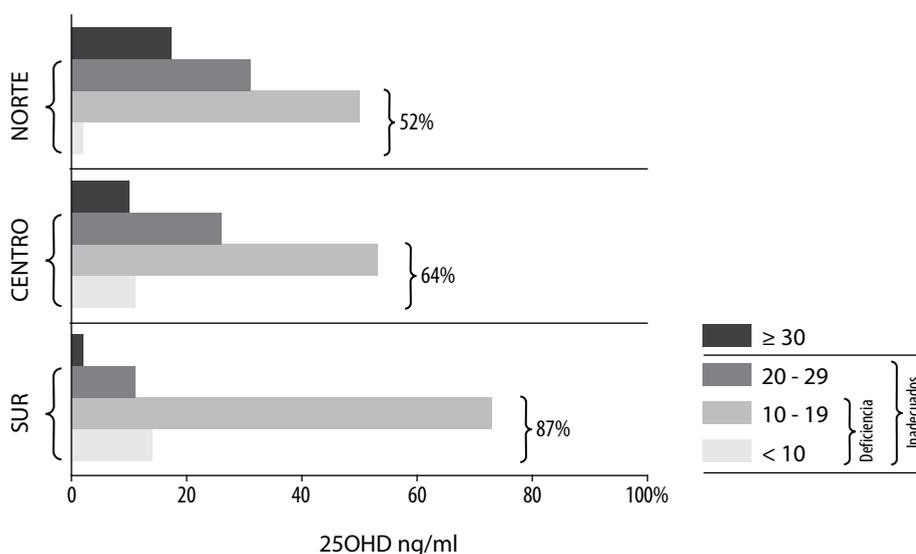
FIGURA 3. EFECTOS METABÓLICOS DE LA DISMINUCIÓN DE VITAMINA D EN EL ADULTO MAYOR.



Como conclusión en este momento en este grupo etario, existen varios puntos a favor de que los niveles de 25OHD considerados óptimos en la actualidad sean aquellos ≥ 30 y 40 ng/ml. La prevalencia de deficiencia de vitamina D en ancianos es muy elevada [4, 5]. En Europa el estudio EURONUT.SENECA, incluyó diversos países con un porcentaje de deficiencia entre 40 y 90% [88]. En los pacientes con fractura de cadera el 80-90% [88] presentaban deficiencia vitamina D. En pacientes osteopénicas de 61 ciudades de EEUU, el 73% de las mayores de 90 años tenían niveles insuficientes [89].

En la Argentina la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral diseñó un estudio en sujetos mayores de 65 años ambulatorios clínicamente sanos, al final del invierno, de diferentes zonas del país [79]. Los porcentajes de deficiencia de 25OHD (<20 ng/ml) fueron hallados en el 52, 64 y 87% de las zonas Norte (Tucumán: 26°LS y Corrientes: 27° LS); Central (Mendoza: 33° LS y Buenos Aires: 34° LS) y Sur (Bari-loche: 41° S, Comodoro Rivadavia: 45° LS y Ushuaia: 55° LS) respectivamente; y niveles inadecuados (<30 ng/ml) en 82, 90 y 98%, respectivamente (Figura 4). En la Ciudad de Buenos Aires los que tenían menores niveles de 25OHD eran los de menor ingreso, menor ingesta de alimentos ricos en vitamina D y menor exposición solar [90]. Otros estudios en individuos añosos de Buenos Aires de edad promedio entre 71-81,9 años, hallaron niveles de 25OHD en invierno y otoño, entre 7 y 17 ng/ml y en verano entre 13,6 y 28,6 ng/ml. En un grupo de ancianos institucionalizados, el 86% presentaba niveles de 25OHD <20 ng/ml, con muy poca variación estacional [91, 92].

FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE VITAMINA D POR REGIONES.



El IOM [5] considera la RDA para los adultos hasta los 70 años de edad de 600 UI/d y para los ≥ 70 años, 800 UI/d. Estas dosis son insuficientes en individuos que requieren corregir niveles de deficiencia de vitamina D. Las dosis necesarias varían entre 2.000-5.000 UI/día, 50.000 UI/semana, o 100.000 UI cada 15-30 días, hasta alcanzar niveles adecuados [7]. Como la respuesta para alcanzar niveles óptimos de 25OHD de 30 ng/ml es variable, se sugiere medir dicho metabolito a los 3 meses de iniciada la suplementación.

IV. CONCLUSIONES GENERALES

Como conclusión general en el Cono Sur, como a nivel mundial, se observa alta prevalencia de deficiencia de vitamina D, y es fundamental encarar medidas de suplementación adecuadas fundamentalmente en los grupos de mayor riesgo: mayores de 65 años, embarazadas, neonatos, infantes y en aquellos que habitan altas latitudes y/o por hábitos culturales o situaciones especiales poseen escasa exposición solar, fundamentalmente en las estaciones del año con menor radiación UV.

V. BIBLIOGRAFÍA CITADA

[1] Bikle D, Adams J, Christakos S. Vitamin D: Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements. En: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. American Society for Bone and Mineral Research, Washington, DC 2008. Pág:141-149.

[2] Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 (94): 26-34.

[3] Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *Journal of Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 (121): 297-300.

[4] Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J; IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis.* 2009 (20): 1807-1.

[5] IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC. The National Academies Press. 2011.

[6] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, Treatment, and Prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 (96): 1911-30.

[7] Sánchez A, Oliveri B, Mansur J.L, Fradinger E. Guía de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología sobre diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Hipovitaminosis D. *Rev Arg Endocrinol Metab.* 2013 (50): 140-156.

[8] Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75nmol/l (30ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 (25): 681-691.

- [9] Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis*. 2005 (16): 713-6.
- [10] Vanchinatan V, Lim HW. A dermatologist's perspective on vitamin D. *Mayo Clin Proc*. 2012 (87): 372-380.
- [11] Godar DE, Pope SJ, Grant WB, Holick MF. Solar UV doses of adult americans and vitamin D3 production. *Dermato-Endocrinology*. 2011 (3): 243-250.
- [12] Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3. Exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 (67): 373-8.
- [13] Ladizesky M, Lu Z, Oliveri MB, San Román N, Holick M, Mautalen C. Solar ultraviolet - B radiation and photoproduction of vitamin D in Central and Southern areas of Argentina. *J Bone Min Res*. 1995 (10): 545-9.
- [14] Holick MF. Vitamin D; New horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr*. 1994 (60): 619-30.
- [15] Bosworth CR, Levin G, Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, Ruzinski J, Young B, Schwartz SM, Himmelfarb J, Kestenbaum B, de Boer IH. The serum 24, 25 dihydroxyvitaminD concentrations, a marker of vitamin D catabolism, is reduced in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012 (82): 693-700.
- [16] Norman AW. Minireview: Vitamin D receptor new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*. 2006 (147): 5542-8.
- [17] Lehman B, Meurer M. Vitamin D metabolism. *Dermatol Ther*. 2012 (23): 2-12.
- [18] Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 (347): 25-29.
- [19] Molla AM, Al Badawi M, Hammoud MS; y col. Vitamin D status of mothers and their neonates in Kuwait. *PediatrInt* 47: 649-652, 2005. .
- [20] Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007 (137): 447-52.
- [21] Ponsoby AL, Lucas RM, Lewis S, Halliday J. Vitamin D during pregnancy and aspects of offspring health. *Nutrients*. 2010 (2): 389-407.

[22] Van der Meer IM, Middelkoop BJC, Boeke AJP, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Saharan African populations in Europe and their countries of origin: an overview. *Osteoporos Int*. 2011 (22): 1009-21.

[23] Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal Vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 (92): 3517-22.

[24] Lau SL, Gunton JE, Athayde NP, Byth K, Cheung NW. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Med J of Aust* 2011 (194): 334-7.

[25] Hollis BW, Wagner C. Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy. *Current opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2011 (18): 371-5.

[26] Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, Swaminathan R, Cooper C, Godfrey K; SWS Study Group. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res*. 2010 (25): 14-19.

[27] Harvey NC, Javaid MK, Poole JR, Taylor P, Robinson SM, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Dennison EM. Paternal skeletal size predicts intrauterine bone mineral accrual. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 (93): 1676-81.

[28] Oliveri MB, Mautalen CA, Alonso A, Velázquez H, Trouchet HA, Porto R, Martinez L, Barata AD. Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1993 (53): 315-20.

[29] Tau C, Bonifacino MM, Scaiola E, Farenga M, Acuña M, Mazzeo M, Córdoba M, Peralta D, Salazar G. Niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D en población materno infantil de zonas de riesgo del país: provincias de Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego. *Med Inf*. 2004 (9): 199-204.

[30] Oliveri B, Parisi M, López L, Brito G, Zeni S, Fernández C. Calcium and vitamin D nutritional status during pregnancy. *J Bone Miner Res* 24 (Suppl 1).

[31] De Regil L, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD008873,2012

[32] Harvey NC, Javaid K, Bishop N, Kennedy S, Papageorgiou AT, Fraser R, Gandhi SV, Schoenmakers I, Prentice A, Cooper C. MAVIDOS maternal D Osteoporosis Study: study protocol for a randomized controlled trial: The MAVIDOS study group. *Trials*. 2012 (13): 13.

[33] Oliveri B, Parisi MS, Zeni S, Mautalen CA. Mineral and bone mass changes during pregnancy and lactation. *Nutrition*. 2004 (20):235-240.

- [34] Leerbeck E; Søndergaard H. The total content of vitamin D in human and cow's milk. *Br J Nutr.* 1980 (44): 1276-86.
- [35] Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutrition.* 2005 (81): 1060-4.
- [36] Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Ped (Phila).* 2007 (46): 42-44.
- [37] Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol (70):* 372-7.
- [38] Maxwell CS, Carbone ET, Wood RJ. Better newborn vitamin D status lowers RSV-associated bronchiolitis in infants. *Nutr Rev.* 2012 (70): 548-52.
- [39] Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics.* 2008 (122): 1142-52.
- [40] Oliveri MB, Ladizesky M, Sotelo A, Griffo S, Ballesteros G, Mautalen CA. Nutritional rickets in Argentina. Nestle nutrition workshop series 1991 (21): 233 -246.
- [41] Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. Solar ultraviolet radiation and vitamin D. A historical perspective. *American Journal of Public Health* 2007 (97):1746-54.
- [42] McCollumEV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets, XXI: an experimental demonstration of the existence of a vitamin with promote calcium deposition. *J Biol Chem.* 1922 (53): 293-312.
- [43] Ashraf S, Mughal MZ. The prevalence of rickets among non caucasian children. *Arch Dis Child.* 2002 (87): 263-4.
- [44] Pederson P, Michaelsen KF, Mogaard C. Children with nutritional rickets referred to hospitals in Copenhagen during a 10 years period. *Acta Paed* 2003 (92): 87-90.
- [45] Oliveri MB. Calcio y vitamin D. En: Ardila E, Mautalen C, Jimenez C. Osteoporosis en Iberoamerica 2ª edición. Bogotá (Colombia). El Manual Moderno, 2012. Págs: 451-66.
- [46] Oliveri MB, Wittich A, Mautalen C, Chaperón A, Kizlansky A. Peripheral bone mass is not affected by winter vitamin D deficiency in children and young adults from Ushuaia. *Calcif Tissue Int.* 2000 (67): 220-224.

[47] Bonet Alcaina M, López Segura N, Besora Anglerill R, Herrero Pérez S, Esteban Torné E, Seidel Padilla V. Rickets in Asian immigrants during puberty. *An Esp Pediatr*. 2002 (57): 264-7.

[48] Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158: 531-7, 2004.

[49] Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Ass*. 2005 (105): 971-4.

[50] González-Gross M, Valtueña J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M, De Henauw S, Gottrand F, Azzini E, Widhalm K, Kafatos A, Manios Y, Stehle P; HELENA Study Group. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr*. 2011 (17): 1-10.

[51] Fraser DR. Vitamin D-deficiency in Asia (review). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004 (89-90): 491-5.

[52] Oliveri MB, Ladizesky M, Somoza J, Martínez L, Mautalen C. Niveles séricos invernales de 25 hidroxí - vitamina D en Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1990 (50): 310-4.

[53] Hirschler V, Macclini G, Molinari C, Aranda C. Low vitamin D concentrations among indigenous Argentinian children living at high altitudes. *Pediatr Diabetes*. 2013 (14): 203-10

[54] Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen C, Alonso A, Martinez L. Seasonal variations of 25 hydroxyvitamin D, 1,25dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina) the southernmost city of the world. *Bone and Mineral*. 1993 (20): 99-108.

[55] Oliveri MB, Cassinelli H, Ayala M, Mautalen CA. Vitamin D Prophylaxis in children with a single dose of 150,000 IU of vitamin D. *Eur J Clin Nutr*. 1996 (50): 807-10.

[56] Tau C, Ciriani V, Scaiola E, Acuña M: Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in inter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007 (103): 651-4.

[57] Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008 (88): 1519-27.

[58] Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, Allen C, Dougherty C, Gunter EW, Bowman BA. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*. 2002 (76): 187-92.

- [59] Ladizesky M, Oliveri M. B, Mautalen C. Niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D en la población normal de Buenos Aires. Su variación estacional. *Medicina (Buenos Aires)* 1987 (47): 268-272.
- [60] Fradinger, E.; Zanchetta, J. Niveles de vitamina D en mujeres de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)*. 1999 (59): 449-452.
- [61] Fassi, J.; Russo Picasso, M.F.; Furci, A.; Sorroche, P.; Jáuregui, R.; Plantalech, L. Variaciones estacionales de 25-hidroxivitamina D en jóvenes y ancianos de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2003 (63): 215-220.
- [62] Costanzo PR, Elías NO, Kleiman Rubinsztein J, García Basavilbaso NX, Piacentini R, Salerni HH. Variaciones estacionales de 25(OH)D en jóvenes sanos y su asociación con la radiación ultravioleta em Buenos Aires. *Medicina(Buenos Aires)* 2011 (71): 336-342.
- [63] Gonzalez G, Torrejón C. Actualizaciones en vitamina D. *Rev Chil Rheumatol* 2009 (25): 83-87.
- [64] Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 (103): 620-5.
- [65] Holick MF, Siris ES, Birkley N. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal Northamerican women receiving osteoporotic therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 (90): 3215-24.
- [66] Mastaglia SR, Mautalen CA, Parisi MS, Oliveri B. Vitamin D2 dose required to rapidly increase 25OHD levels in osteoporotic women. *Eur J Clin Nutr*. 2006 (60):1-7.
- [67] Seijo M, Mastaglia SR, Somoza J, Bagur A, Oliveri B. Efecto de la suplementación de diferentes dosis de vitamina D2 y D3 sobre los niveles de 25 hidroxivitamina D y el metabolismo óseo (resumen). *Actual Osteol* 2008 (4): S71.
- [68] Fradinger E, Zanchetta J. Niveles de vitamina D en mujeres de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)*. 1999 (59): 449-52.
- [69] Koster JC, Hackeng WHL, Mulder H. Diminished effect of etidronate in vitamin D deficient osteopenic postmenopausal women. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996 (51):145-147.
- [70] Ishijima M, Sakamoto Y, Yamanaka M, Tokita A, Kitahara K, Kaneko H, Kurosawa H. Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic Women. *Calcif Tissue Int*. 2009 (85): 398-404.

[71] Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, Minisola S, Rossini M. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *OsteoporosInt*. 2009 (20): 239-44.

[72] Antonucci DM, Vittinghoff E, Palermo L, Black DM, Sellmeyer DE. Vitamin D insufficiency does not affect response of bone mineral density to alendronate. *OsteoporosInt*. 2009 (20): 1259-66

[73] Deane A, Constancio L, Fogelman I, Hampson G. The impact of vitamin D status on changes in bone mineral density during treatment with bisphosphonates and after discontinuation following long-term use in postmenopausal osteoporosis. *BMC musculoskeletal disorders* 2007 (8): 3.

[74] Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS: The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *OsteoporosInt* 2012 (23): 2479-87.

[75] Peris P, MartínezFerrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2012 (51): 54-8.

[76] Diaz Perez A, Gonzalez Macías J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *OsteoporosInt*. 2008 (51): 1511-6.

[77] Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *OsteoporosInt*. 2010 (21): 1151-4.

[78] Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *OsteoporosInt*. 1998 (8): 3-6.

[79] Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusioli E, López Giovanelli J, Ponce G, Nieva A, Chaperón A, Ladizesky M, Somoza J, Casco C, Zeni S, Parisi MS, Mautalen CA. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr*. 2004 (58): 337-42.

[80] Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med*. 2004 (116): 634-639.

[81] Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003 (22): 142-6.

- [82] Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, Knol DL, Lips P. Vitamin D predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol and Metabolism*. 2007 (92): 2058.
- [83] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2009 (339): b3692.
- [84] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention by vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005 (293): 2257-2264.
- [85] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J.. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *JAMA*. 2009 (169): 551-61.
- [86] Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Donaldson C, Gillespie WJ, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA; 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 randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 (365):1621-8.
- [87] Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumville J, Francis R, Iglesias C, Puffer S, Sutcliffe A, Watt I, Torgerson DJ. Randomized controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D₃) for prevention of fractures in primary care. *BMJ*. 2005 (330): 1003-1008. .
- [88] van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*. 1995 (346): 207-10.
- [89] Gloth FM, Gunberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA*. 1995 (274): 1683-6.
- [90] Plantalech L, Fassi J, PozzoMJ, Ercolano M, Ladizesky M, Casco C, Zeni S, Somoza J, Bagur A, Oliveri B Hypovitaminosis D in elderly people living in an overpopulated city: Buenos Aires.En: Focus in Nutrition Research. Tony P. Starks- Nova Science Publishers NY USA 2006. Págs:149-163.
- [91] Plantalech L, Knoblovits P, Cambiazzo E, Balzaretto M, Oyamburu J, Bonetto A, Signorelli C, Fainstein I, Gutman R. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)*. 1997 (57): 29-35.

[92] Portela ML, Mónico A, Barahona A, Dupraz H, Gonzales Chaves MM, Zeni SN. Comparative 25-OH-vitaminD levels in institutionalized women older than 65 years from two cities in Spain and Argentina having similar solar radiation index. *Nutrition* 2010 (26): 283-9.

CALCIO Y VITAMINA D: ACCIONES MOLECULARES E IMPLICANCIAS PARA LA SALUD

José Luis Mansur

joseluismansur@yahoo.com.ar

- *Médico especialista.*
- *Centro de Endocrinología y Osteoporosis de La Plata.*

RESUMEN

El contenido de calcio del organismo es aproximadamente de 20 a 25 g por kilogramo de peso corporal magro. Los valores de calcio circulante en la sangre se encuentran estrechamente regulados por mecanismos de control renal de modo que las fluctuaciones en el balance, derivadas de los cambios en la ingesta, absorción y excreción, no afecten el valor de modo significativo. La vitamina D se diferencia de otras vitaminas en que se obtiene fundamentalmente de la exposición al sol y no de los alimentos. Su principal acción es aumentar la absorción intestinal de calcio y fósforo, pero se han descubierto otras acciones importantes en casi todos los órganos y sistemas corporales (no clásicas) y se han revisado los niveles óptimos en sangre de la misma. En este contexto los valores deseables de aporte de vitamina D se discuten en torno a dos grandes posiciones, representadas por el *Institute of Medicine* (IOM) y la *Endocrine Society*. Cualquiera sea la posición, en este capítulo se discuten las implicancias de los niveles de calcio y vitamina D para las distintas edades madurativas y condiciones fisiológicas, como la vejez y el embarazo.

I. INTRODUCCIÓN. EL CALCIO EN EL ORGANISMO

El contenido total de calcio en el organismo humano es de 20-25 g/kg de tejido magro, es decir un total de aproximadamente 1-1,2 kg. Casi todo ese calcio se halla formando parte del esqueleto (99%), mientras que el resto se distribuye entre los músculos (0,3%) y otros tejidos (0,7%).

En el líquido extracelular se encuentra el 0,01%. El calcio en sangre circula de tres formas, 1) libre (calcio iónico): 45-48%; 2) unido a proteínas: 40-45%; 3) en forma de sales (citrato y fosfato de calcio): 7-12%.

El calcio en sangre (calcemia) está estrechamente regulado, con valores entre 9 y 10,5 mg/dl (2,2 - 2,6 mmol/l). Aunque el balance del calcio sea negativo (por poco ingreso o mucha pérdida) la calcemia es normal, ya que esa es la prioridad para el organismo. Como ante un balance negativo se obtiene calcio del hueso para mantener la calcemia, se explica así que pacientes con osteoporosis severa tengan este parámetro normal.

El pH y el nivel de albúmina en sangre influyen en la calcemia. El pH cambia la proporción entre el calcio iónico y el unido a proteínas, ya que en acidosis aumenta el calcio iónico (se une menos a proteínas), mientras que en alcalosis ocurre lo opuesto (menor calcio iónico y mayor chance de síntomas de hipocalcemia). Como el nivel de albuminemia determina la cantidad de calcio unida a proteínas, ante una disminución de la misma la calcemia "total" disminuye, pero el calcio iónico se mantiene constante (ya que es el que regula las acciones biológicas). Se ha estipulado hace tiempo un cálculo aproximado: por cada gramo de albúmina que se aleje de 4 g/dl, se debe agregar o disminuir 0,8 mg/dl de calcio. Por ejemplo, si la albuminemia es de 3 g/dl (un gramo menos), y la calcemia total es de 8 mg/dl, la "calcemia corregida" es de 8,8 mg/dl.

II. ABSORCIÓN DE CALCIO

La absorción intestinal de calcio varía con el aporte dietario, y oscila entre el 15 y 70% de la ingesta. A mayor ingesta, mayor absorción total, pero el porcentaje de calcio absorbido va disminuyendo. A la inversa, ante ingestas muy bajas, la absorción neta intestinal aumenta (se absorbe un gran porcentaje de un bajo aporte). Por lo tanto, si se ingieren 2 comprimidos de calcio de 500 mg cada uno se absorberá más que una ingesta de 1.000 mg. Además grandes variaciones de la ingesta se acompañan de pequeñas variaciones de la calciuria.

Los mecanismos involucrados en la absorción son pasivos y activos (estos últimos vitamina D-dependientes). La absorción neta está sujeta a regulación metabólica. El nivel de vitamina D activa (calcitriol o 1-25(OH)₂ D) es el responsable de la absorción en duodeno y yeyuno. A su vez, déficit de calcio o de fósforo llevan a un aumento de producción de 1-25(OH)₂ D. Por su parte, la parathormona (PTH) probablemente no

tiene acción directa, solo un control indirecto regulando la síntesis de $1-25(\text{OH})_2 \text{D}$. La calcitonina no tiene un rol en la absorción intestinal.

Otros factores que influyen en la absorción de calcio son:

- presencia de ácido clorhídrico: individuos con falta de ácido o con consumo crónico de los anti-ácidos inhibidores de la bomba de protones tienen más "osteoporosis densitométrica" y fracturas;
- nivel de vitamina D: sin niveles adecuados se absorbe menos del 10-15% del calcio de la dieta. En estado de "suficiencia" se aumenta al 30-40%.

III. MANEJO RENAL DEL CALCIO

El calcio filtra en los riñones y el 70% es reabsorbido en el túbulo proximal. Aquí la reabsorción está acoplada a la de sodio y es predominantemente pasiva. Otro 20% se reabsorbe activamente en el asa gruesa de Henle (donde la droga diurética "furosemida" altera este proceso y aumenta la calciuria), un 8% en el túbulo contorneado distal (TCD), principal sitio de regulación de la calciuria, y menos del 5% en tubos colectores. De esta manera la calciuria es entre un 0,5 y 5% de la carga filtrada. El valor normal de calciuria es de 100-200 mg/día en mujeres y hasta 250 mg/d en hombres, o menor de 4 mg/kg de peso corporal.

La eliminación de sodio por orina depende de la ingesta de sodio. A mayor entrada, mayor natriuria, y el exceso de sodio en la orina aumenta la calciuria. Por ende, la expansión de volumen con solución salina aumenta la excreción urinaria de sodio y de calcio por disminuir la reabsorción en el túbulo proximal. A la inversa, los diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida) disocian en el TCD la excreción de sodio y de calcio, produciendo hipocalciuria. Si existiera hipercalciuria previa, mejora con el uso de estos diuréticos como tratamiento. La PTH actúa especialmente en el TCD, donde aumenta la reabsorción de calcio (a pesar de esta acción los pacientes con hiperparatiroidismo primario son hipercalcémicos, por efecto de la hipercalcemia) [1].

IV. BALANCE DE CALCIO

Si se ingieren por ejemplo 1.000 mg/día y se absorben 250 mg, encontramos en heces 750 mg más 100 mg que provienen de secreciones digestivas, o sea 850 mg. La absorción neta resulta de 150 mg. Si el calcio del LEC está en equilibrio con el hueso, esos 150 mg los hallamos en la orina.

En el embarazo se produce un gran aumento de la absorción (por aumento de los niveles de $1-25(\text{OH})_2 \text{D}$), la calciuria aumenta a 220 mg/d, y existe un pasaje obligatorio a través de la placenta de 250 mg. Esto se realiza por la acción de la hormona PTHrP

(Péptido relacionado con PTH). Si la ingesta fuera de 1.000 mg/d, como en el ejemplo anterior, el balance sería cero (neutro) y en caso de un ingreso menor, sería negativo.

Durante la lactancia la absorción de calcio vuelve a lo normal (disminuye con respecto a lo que ocurría en el embarazo), la calciuria también disminuye (promedio 100 mg/d), pero existe un pasaje obligatorio a las mamas para la producción de leche de 300 mg/d (también estimulada por PTHrP) tal que si la ingesta persiste en 1.000 mg/d, produce un balance negativo de 250 mg/d. Este resultado se nivela con pasaje de calcio desde el hueso al LEC. Por lo tanto, un aporte adicional de 250 mg (a 1.250 mg/d) produciría un balance neutro.

V. EL CALCIO EN LA PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

Los estudios destinados a aprobar nuevos medicamentos para prevenir fracturas comparan el resultado de la administración de cada nuevo fármaco junto con calcio y con vitamina D en un grupo de pacientes, contra otro grupo que recibe solo calcio y vitamina D. Parecería desprenderse de este diseño que estos dos nutrientes fueran considerados “placebos”.

Heaney analizó 180 trabajos que describen la relación entre la ingesta de calcio y el estado óseo, llegando a la conclusión de que, de 70 estudios controlados, 68 eran favorables, y de 110 observacionales, 75% eran favorables [2]. Pareciera que es necesario un aporte de calcio (y de vitamina D) adecuado, y que si son recibidos ya previamente de alimentos, ningún aporte extra producirá beneficios. En cambio, si el aporte era deficiente, agregar calcio (o vitamina D) producirán efectos benéficos.

Por lo tanto el calcio y la vitamina D deben estar presentes en todos los tratamientos con otros fármacos, y la ausencia de ellos es una causa de falta de mejoría [3].

VI. CALCIO Y RIESGO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Se consideraba que el aporte de calcio, sea en forma de alimentos o de fármacos, estaba libre de riesgos cardiovasculares a las dosis habituales. Sin embargo recientemente un meta-análisis de 15 estudios mostró mayor riesgo relativo de cardiopatía isquémica (RR: 1,26) con el aporte de calcio de medicamentos comparado con placebo [4]. Los autores consideran que ese efecto no ocurre con el calcio de los lácteos y atribuyen ese resultado del calcio medicamentoso a un leve y transitorio aumento de calcemia producido luego de la ingesta, que no sucede con los alimentos. Este estudio generó muchas polémicas y discusiones. De ser confirmado este efecto, es posible que sólo ocurra con aportes de calcio superiores a los fisiológicos (mayor a 1,5 g/día). Vale la pena aclarar que los estudios incluidos en este análisis aportaban calcio sin aporte de vitamina D.

VII. VITAMINA D

Sabemos ahora que la vitamina D desempeña un amplio rol en la salud, y no solo en lo relacionado con el metabolismo óseo, sino también en lo referente a otros sistemas.

VII.A. METABOLISMO DE LA VITAMINA D

La vitamina D₃ o colecalciferol es sintetizada en la piel por efecto de los rayos ultravioletas de la luz solar, a partir del 7-dehidrocolesterol. Un proceso parecido ocurre en los vegetales, generándose vitamina D₂ o ergocalciferol. Hay pocos alimentos ricos en vitamina D (pescados marinos como la sardina, el atún, el salmón y la caballa). Sea cual sea el origen de la vitamina D circulante (alimentario, cutáneo o farmacológico), durante su paso por hígado es hidroxilada en posición 25. La 25-hidroxivitamina D, 25OHD o calcidiol es el sustrato de la 1- α -hidroxilasa, enzima normalmente operante en el parénquima renal, que lo convierte en 1- α , 25-dihidroxivitamina D, o calcitriol, que es el metabolito activo. Esta reacción resulta estimulada por la hormona paratiroidea (PTH), los estrógenos y la hipofosfatemia, entre otros factores, y resulta inhibida por su propio producto –el calcitriol–, la calcitonina, el fósforo y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). La vitamina D circula en sangre unida a una proteína transportadora (DBP).

El metabolito que se usa para evaluar el estatus de vitamina D corporal es el calcidiol, sobre todo porque aun en situaciones de hipovitaminosis severa, el nivel de calcitriol se mantiene dentro del rango normal, a expensas de un hiperparatiroidismo secundario. La vitamina D se almacena en los tejidos, sobre todo en hígado, músculos y grasa. Las personas que se exponen poco al sol, las de piel oscura, las que habitan en latitudes elevadas y los obesos tienen mayor probabilidad de sufrir hipovitaminosis D.

El receptor de vitamina D (VDR) y la 1- α -hidroxilasa están expresados en casi todos los tejidos humanos, lo que plantea la probabilidad de efectos autócrinos y parácrinos de la hormona D. La vitamina D activa su receptor VDR, forma en el núcleo celular un heterodímero con el receptor de retinoides (RXR) y se une directamente a regiones regulatorias del *locus* del gen blanco. El propio VDR y varias hidroxilasas (CYP24A1, CYP27B1) son también blancos directos del calcitriol. Después se sintetiza ARNm y siguen luego las cascadas metabólicas para dar la respuesta biológica específica que lleva a la regulación del metabolismo fosfocálcico, entre muchos otros efectos. Ciertos cambios en la expresión de algunos genes blanco pueden resultar en modificaciones biológicas del mensaje hormonal [1, 5].

VII.B. EFECTOS DE LA VITAMINA D SOBRE EL INTESTINO

La vitamina D actúa como calcitriol en el intestino por vía genómica y no genómica.

La vía genómica es similar a otros esteroides. La hormona se liga a un proteína receptor de alta afinidad presente en el núcleo, que se activa por este fenómeno. El complejo hormona-receptor se liga a secuencias reguladoras del ADN nuclear y controla la transcripción de ARN mensajeros específicos que a su vez controlan la síntesis de proteínas específicas (osteocalcina, fosfatasa alcalina, colágeno, calbindina-D, etc.). La calbindina-D promueve la absorción de calcio por difusión facilitada: ligamiento del calcio en el borde en cepillo o superficie luminal (que se incorpora por canales de calcio o por transportadores) y traslado del complejo calbindina-Ca a la membrana basal, donde transfiere el ion a una bomba Ca-ATPasa que lo vuelca a la circulación.

Mediante la modulación de la concentración citosólica de calcio y la síntesis de protooncogenes regula, además, la proliferación y diferenciación celular. Los efectos sobre la proliferación y diferenciación celular son evidentes 1-2 horas después de la unión de la hormona al receptor.

La vía no genómica modula un transporte rápido de calcio llamado “transcaltaquia”, que involucra la apertura de canales de calcio operados por el voltaje a través de la membrana, transporte vesicular de calcio asociado a la polimerización de microtúbulos que marcan el camino tráfico entre membranas.

VII.C. EFECTOS ÓSEOS DE LA VITAMINA D

El calcitriol posee una acción similar a la parathormona al estimular la resorción ósea rápidamente ante una disminución de la calcemia iónica, para favorecer su normalización. La vitamina D favorece la cantidad y calidad ósea, por los siguientes mecanismos: disminuye la reabsorción ósea inducida por PTH y citoquinas, aumenta la formación de hueso cortical, disminuye la porosidad cortical, aumenta el número y la función de osteoblastos a través de la inducción de factores de crecimiento óseo y de la síntesis de proteínas de la matriz ósea. Además, aumenta la resistencia ósea y promueve la reparación de microfracturas, ya que sostiene la vitalidad y la función de los osteocitos.

Los osteoblastos expresan 1- α -hidroxilasa y también 24-hidroxilasa; en cultivos de osteoblastos, la 25OHD permite la síntesis de osteocalcina, y sus niveles se correlacionan con los de calcitriol en el medio. La carencia de vitamina D disminuye la función de los osteoblastos, induce osteoclastogénesis mediada por el RANKL, generando pérdida ósea. La deficiencia de vitamina D también se asocia con un mayor cociente RANKL/osteoprotegerina, el mecanismo humoral responsable de la mayor actividad resortiva.

El calcitriol es un inductor del VDR y de la fosfolipasa C (PLC) en células óseas en cultivo. Se ha demostrado en cultivos de osteoclastos que la 25OHD induce la expresión de 1- α -hidroxilasa, sustentando la hipótesis de que la vitamina D tiene un efecto modulador sobre estas células.

La hipovitaminosis D impide la normal mineralización del osteoide y lleva a una severa enfermedad ósea, la osteomalacia o el raquitismo (éste es la expresión clínica

en niños del mismo proceso histopatológico conocido como osteomalacia). La administración oral de vitamina D2 o D3 cura la osteomalacia, mientras que el uso de calcitriol aumenta la absorción intestinal de calcio, pero no es suficiente para normalizar los defectos de mineralización [6].

VII.D. EFECTOS RENALES DE LA VITAMINA D

El calcitriol potencia el efecto de la PTH para facilitar la reabsorción del calcio en el túbulo contorneado distal, aumentando el número de receptores a PTH. Por otro lado, la vitamina D aumenta la síntesis de calbindinas y del canal epitelial de calcio (TRPV5) en túbulos distales. Otro efecto del calcitriol es la inhibición de la 1- α -hidroxilasa y la inducción de la 24-hidroxilasa. Además, el calcitriol, estimulando el FGF-23, participa en la regulación del metabolismo del fósforo.

VIII. DEFINICIÓN DE “DEFICIENCIA”. CONTROVERSIA SOBRE EL “NIVEL ÓPTIMO” Y DOSIFICACIÓN

No existe acuerdo sobre cuál es el nivel óptimo de 25OH D en sangre, ni sobre la dosis sugerida para prevención del déficit. Dos grandes líneas de pensamiento contrapuestas están representadas por el *Institute of Medicine* (IOM) por un lado, y la *Endocrine Society* (ES) por el otro. Los investigadores alineados con las posiciones de IOM consideran que “deficiencia” es un nivel de vitamina D menor de 20 ng/ml, mientras que para los que siguen a la ES el límite de corte es 30 ng/ml. Ambos grupos justifican su postura citando diferentes artículos que muestran a partir de qué nivel de vitamina D comienza a aumentar la secreción de PTH que intenta compensar el déficit y evitar hipocalcemia. Este es el mecanismo fisiológico de compensación normal, presente en la mayoría de los ancianos: hiperparatiroidismo secundario, por el cual si la vitamina D es escasa, se compensa con mayor secreción de PTH que obtiene calcio del hueso y previene hipocalcemia.

Los seguidores de la posición de ES consideran:

- Deficiencia: menor de 10 ng/ml
- Insuficiencia: entre 10 y 20 ng/ml
- Hipovitaminosis: entre 20 y 30 ng/ml
- Deseable: mayor de 30 ng/ml.

En abril de 2012 el *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* publicó en el mismo número los artículos de ambos grupos, con puntos de vista contrapuestos [7-8].

El IOM no está de acuerdo con el concepto de que un nivel sérico de 25OHD de 30 ng/ml sea más beneficioso para la salud que uno de 20 ng/ml, y menciona que considerar “en riesgo” a los grupos enumerados por la ES ocasionaría estudiar a un

número muy amplio de personas con costos económicos considerables para la salud pública. Por su parte, los expertos de la ES consideran que las opiniones del IOM son incorrectas, y además dirigidas solo a políticas sanitarias y de fortificación de alimentos, pero no aplicables para la atención de pacientes [9].

Este tema fue analizado en la Guía sobre "Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D", realizada a pedido de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología y publicada recientemente [10].

IX. EPIDEMIOLOGÍA

Desde que están disponibles determinaciones de vitamina D en sangre se ha tomado conciencia de que un porcentaje grande de la población tiene valores disminuidos, en todas las latitudes (obviamente en las regiones cercanas al ecuador la mayor exposición solar produce mayores niveles). Mencionaremos estudios realizados en Argentina.

IX. A. EPIDEMIOLOGÍA EN NIÑOS

Se estudió a niños de ciudades del sur del país: Ushuaia, Río Gallegos y Comodoro Rivadavia (55° a 42° S), y se han comparado con zonas centrales como Buenos Aires y Tucumán. En niños sin suplementación con vitamina D en las ciudades nombradas, con edades entre 9 meses y 13 años, los niveles de 25OHD promedio al final del invierno oscilaron entre 9,3 y 14,1 ng/ml. En Buenos Aires (34° S) en niños de 4 a 16 años los niveles fueron 20,2 ng/ml y en Tucumán (26° S), en niños de 5 a 9 años, 19,6 ng/ml [11-12].

IX. B. EPIDEMIOLOGÍA EN ADULTOS JÓVENES

Un estudio realizado por Fassi en jóvenes de Buenos Aires de edad promedio 29,8 años, mostró un nivel al final del invierno de 17,1 ng/ml (70,6% < 20 ng/ml) y en verano 32,5 ng/ml, con solo el 15,6% por debajo de 20 ng/ml [13]. Ladizesky encontró en otro grupo de hombres y mujeres de 24 a 52 años de Buenos Aires los niveles invernales eran de 20,7 ng/ml (63% con < 20 ng/ml) [14]. Constanzo dosó vitamina D en 82 hombres y mujeres sanos de edad promedio de 28 años hallando una diferencia significativa entre verano e invierno en este grupo poblacional con exposición al sol, ya que en mujeres era de 22,1 ng/ml en invierno y 40,8 ng/ml en verano, y en hombres 20,5 ng/ml y 33,5 ng/ml respectivamente [15].

IX. C. EPIDEMIOLOGÍA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

En todo el mundo la mayoría de los estudios incluyen a mujeres postmenopáusicas o a ancianos. En nuestro país Fradinger encontró en mujeres posmenopáusicas

de 40-59 años niveles inferiores a 20 ng/ml en 35-43% al final del invierno y en 13-21% al final del verano [16]. En diferentes grupos de mujeres de 60 años de edad promedio con densidad ósea normal o disminuida, los niveles al final del invierno estaban entre 12 y 15 ng/ml [17].

IX. D. EPIDEMIOLOGÍA EN ANCIANOS

Oliveri presentó un estudio de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM), que midió la vitamina D en distintas regiones de Argentina, en mayores ambulatorios sanos de 65 años de las zonas Norte, Central y Sur del país. Hallaron porcentajes de deficiencia de 25OHD (<20 ng/ml) en 52, 64 y 87%, respectivamente; y niveles inadecuados (<30 ng/ml) en 82, 90 y 98%, respectivamente [18].

En un estudio de ancianos ambulatorios de edad promedio 71 años, Plantalech halló niveles de 25OHD de 17 ng/ml en invierno, con <20 ng/ml en el 65%; en verano los niveles promediaron 28,6 ng/ml, con <20 ng/ml en 47% [19]. Otros ancianos institucionalizados mostraron niveles promedio muy bajos de 25OHD: 7-12 ng/ml en invierno y 14 ng/ml en verano [20].

X. CONSECUENCIAS DEL DÉFICIT DE VITAMINA D

X.A. CONSECUENCIAS EN NIÑOS

El déficit de vitamina D en neonatos puede producir hipocalcemia, que si es marcada puede producir convulsiones. En niños, el cuadro clínico resultante del déficit es el raquitismo nutricional (existen otras causas raras de raquitismo), caracterizado por deformidades óseas, y laboratorio con calcio y fósforo bajos acompañado de fosfatasa alcalina elevada.

X.B. CONSECUENCIAS EN ADULTOS

El déficit en adultos no produce consecuencias clínicas evidentes. Solo en el subgrupo de mujeres postmenopáusicas existen numerosos estudios que documentan la incidencia del déficit.

X.C. CONSECUENCIAS EN ANCIANOS

La prevalencia del déficit es muy alta en la población anciana. Es posible que influya en la disminución de fuerza muscular, que por diferentes y variados motivos, aparece en esta población, ya que se ha descrito disminución del número de caídas en los ancianos medicados con por lo menos 800 U/día, comparados con los que no

la recibían. En el laboratorio el déficit se asocia a tendencia a hipocalcemia, aumento de fosfatasa alcalina y de PTH, y de marcadores de recambio óseo, pero ninguno de estos parámetros es útil como *screening*, ya que es común que la deficiencia de vitamina D presente el resto del laboratorio normal.

XI. VITAMINA D Y EMBARAZO

Se ha descrito recientemente que las embarazadas con déficit tienen mayor riesgo de preeclampsia y diabetes gestacional [21-22]. Se ha reportado que las embarazadas con un nivel menor de 15 ng/ml antes de la semana 22 tienen un riesgo de preeclampsia 5 veces mayor. A su vez, los neonatos de las mujeres con preeclampsia tuvieron un riesgo de tener niveles de 25OHD <15 dos veces mayor. Así, el déficit de vitamina D materno puede ser un factor de riesgo independiente para preeclampsia. Hollis realizó estudios controlados en embarazadas administrando 400 U, 2.000 U o 4.000 U/diarias, encontrando que todas las dosis eran seguras, sin riesgo de hipercalcemia ni hipercalciuria, y que la incidencia de preeclampsia fue significativamente menor con las dos dosis mayores [23-24]. Por lo tanto, la suplementación con vitamina D en el embarazo temprano debe evaluarse para prevenir la preeclampsia.

Un estudio sorprendente de Finlandia encontró que el riesgo de preeclampsia fue el doble en las mujeres que en su primer año de vida no habían recibido suplemento con vitamina D comparado con las que sí lo habían recibido. De confirmarse este hallazgo indicaría la importancia del *status* de vitamina D en el comienzo de la vida, y no sólo en el principio del embarazo para influir en el riesgo de esta enfermedad [25]. Este dato coincidiría con la hipótesis enunciada en 2001 por McGrath, quien sugirió que el nivel de vitamina D prenatal produciría un "*imprinting*" que predispondría a enfermedades en la vida adulta [26].

El déficit de vitamina D se relaciona con diabetes, insulino-resistencia y síndrome metabólico, ya que modifica la función de las células beta y la insulina sensibilidad periférica. Zhang estudió en China el *status* de vitamina D antes del comienzo de diabetes gestacional (DG), dosándola antes de la semana 16ª, realizó el TTOG entre las semanas 24 y 28 (según las recomendaciones de la *American Diabetes Association*) y al comparar 57 mujeres que desarrollaron DG con 114 controles halló que la deficiencia (menor de 20 ng/ml) se asociaba a un aumento de riesgo 2,7 veces mayor de padecer luego esta patología [22]. El mismo autor posteriormente en un grupo mayor halló que las pacientes con un nivel de vitamina D menor de 10 ng/ml tenían un riesgo de 1,8 veces de DG [27].

Recientes meta-ánálisis confirman esta asociación, uno de ellos basado en 7 estudios, incluyendo 2.146 mujeres de las cuales 433 tuvieron DG, la deficiencia de menos de 20 ng/ml se relacionó con DG con un riesgo de 1,61 [28].

La prevención con polivitamínicos en este grupo es una práctica habitual de

ginecólogos y obstetras, pero la dosis presente en estas combinaciones (200-400 U/d, según las recomendaciones existentes) están muy por debajo de las que parecen prevenir patologías en los grupos de riesgo (800-1.200 U/d).

XII. GRUPOS CON RIESGO DE PRESENTAR DÉFICIT DE VITAMINA D

La “Guía de Evaluación, Tratamiento y Prevención de la deficiencia de vitamina D” elaborada por los expertos designados por la *Endocrine Society* y publicada en 2011 establece que no hay evidencia que justifique un tamizaje masivo de la población buscando el déficit [9]. Agregan que este debería investigarse en los grupos de riesgo. Sin duda, la lista de enfermedades y fármacos asociados a hipovitaminosis D se fue incrementando en las últimas décadas, como puede observarse a continuación.

- Osteoporosis.
- Síndromes de malabsorción: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, cirugía bariátrica, enteritis posradiación.
- Enfermedad renal crónica.
- Insuficiencia hepática.
- Hiperparatiroidismo.
- Fármacos: anticonvulsivantes, glucocorticoides, ketoconazol, colestiramina, algunos tratamientos del SIDA.
- Adultos mayores con historia personal de caídas o de fracturas no traumáticas.
- Obesidad (definida por IMC > 30 kg/m²).
- Enfermedades granulomatosas, linfomas.
- Enfermedades neurológicas crónicas: parkinsonismos, esclerosis múltiple, etc.
- Cáncer.
- Trasplantados.

La guía argentina sobre déficit de vitamina D ya citada establece el punto de vista de los autores nacionales sobre este tema [10].

XIII. NUEVAS ASOCIACIONES DE DÉFICIT DE VITAMINA D CON NUMEROSAS ENFERMEDADES

En los últimos tiempos se ha reportado asociación de distintas afecciones con el déficit, tal el caso de hipertensión, diabetes tipo 2, cáncer (especialmente de mama y de colon), esquizofrenia, depresión, asma, enfermedades autoinmunes (diabetes tipo 1, artritis reumatoidea, lupus), infecciones, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, y otras. No existen trabajos que muestren que la administración de vitamina D prevenga

o mejore la evolución de estas enfermedades, aunque es posible que esto ocurra en el futuro. En algunas de ellas existen trabajos que muestran que los sujetos con los niveles más bajos de vitamina D, seguidos por años, desarrollan con más frecuencia esas afecciones que los que tienen los niveles más altos, que de esa manera parecerían prevenir la enfermedad. Esto se ha observado en cáncer de colon y otros cánceres, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, insulinoresistencia y diabetes tipo 2.

XIII.A. PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Se han descrito acciones protectoras de la vitamina D sobre el sistema cardiovascular, que se enumeran a continuación.

- Inhibición del sistema RAA y de la producción de renina.
- Expresión reducida de mediadores de hipertrofia miocárdica (péptido natriurético).
- Inhibición de citoquinas proinflamatorias (interleuquinas).
- Mejoría de la I.R., disfunción endotelial y aterosclerosis [29].

Estudios experimentales: los ratones KO para el receptor VDR o la enzima 1- α -hidroxilasa tienen hipertensión, hipertrofia de miocardio, trombogenicidad aumentada y sobre expresión de renina. Activando el receptor (VDR) se previene la Hipertrofia Miocárdica y se inhibe el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAA).

XIII.B. INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC)

El déficit de vitamina D es prevalente en la IC y se asocia a peor pronóstico. Los mecanismos no se hallan totalmente aclarados, pero la activación del sistema RAA y citoquinas inflamatorias podrían ser los causantes [30].

XIII.C. HIPERTENSIÓN

La mayoría de los estudios observacionales muestran una relación inversa entre vitamina D y TA [31-32]. Sin embargo, los escasos estudios clínicos randomizados existentes en los que se adicionó vitamina D no mostraron gran cambio, y ciertos meta-análisis sobre tratamientos con vitamina D y TA sugieren que puede reducir la presión arterial sistólica entre 2 y 6 mm Hg [33]. Sin embargo, esto no fue significativo en todos los estudios.

¿Por qué no concuerdan los estudios de tipo *cross sectional*, las observaciones longitudinales y los estudios aleatorizados? Dos posibilidades son: 1) el nivel de vitamina D es un excelente marcador de "buena salud" que se asocia con edad, peso normal y estilo de vida saludable y negativamente con alcohol, tabaco e historia familiar de IAM; 2) un nivel bajo puede reflejar otras enfermedades crónicas.

XIII.D. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Se ha estudiado la asociación entre vitamina D y cardiopatía isquémica en distintos grupos de poblaciones, que se listan a continuación.

a) En personas sanas, en un seguimiento a 10 años, el riesgo de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) comparando 450 afectados y 900 controles, los sujetos con un dosaje menor de 15 ng/ml tuvieron un RR de 2,09 comparado con los que tenían más de 30 ng/ml [34].

b) En pacientes con angina inestable o IAM la mortalidad intrahospitalaria fue cuatro veces mayor en los pacientes con déficit severo (menor de 10 ng/ml) [35].

c) En pacientes con IAM, divididos por cuartiles según su nivel de vitamina D, los pacientes de los 3 cuartiles de mayor vitamina D tuvieron un RR de eventos adversos mayores de 0,6 (40% menor) [36].

Es difícil diferenciar si la asociación observada entre vitamina D y ECV refleja una relación fisiopatológica verdadera o si es “confundida” por el hecho de que los pacientes con ECV o condiciones de riesgo para ECV tienen menor exposición solar. Esto es incluso más complejo considerando las influencias recíprocas del déficit de vitamina D, ECV y factores de riesgo de CV.

XIII.E. CÁNCER

Numerosos estudios desde hace dos décadas sugirieron que vivir a mayores latitudes se correlacionaba con mayor incidencia de cáncer de mama, próstata, colon [37-38]. Existen dificultades para extraer conclusiones de trabajos existentes porque la mayoría de los estudios con intervención utilizaron dosis de vitamina D claramente escasas (400 U/día), y otros se basan en la ingesta calculada de vitamina D y no en dosajes. Existen evidencias de laboratorio que podrían explicar algunos efectos: en cultivos de células con cáncer el agregado de vitamina D indujo diferenciación y apoptosis de células tumorales y ralentizó la proliferación [39-40], disminuyó la invasión tisular [41], disminuyó la angiogénesis [42], y promovió apoptosis [43].

Se han publicado estudios que mostraron que los sujetos que tenían los niveles menores de vitamina D (los que estaban en el “quintilo menor”, es decir el 20% de la gente con menor nivel), seguidos en el tiempo tuvieron el doble de cáncer de colon y de mama que los sujetos que estaban en el quintilo mayor [44-45].

Finalmente un grupo de trabajo de la OMS concluyó que por cada 10 ng/ml de déficit el riesgo de cáncer de mama y colon se modificaba un 15% [46], pero un grupo de expertos consideró posteriormente que las conclusiones de ese informe podrían haber sido más concluyentes si se hubieran considerado otros trabajos no incluidos en ese análisis [47-48].

Considerando que el nivel “deseable” de 25OHD se ha establecido en base a los efectos biológicos sobre el metabolismo mineral y óseo (valor por debajo del cual la PTH se eleva para compensar el déficit, con consecuencias negativas para la DMO y el

riesgo de fractura), y que cada vez más se ha asociado a la vitamina D con efectos “no clásicos” (prevención de enfermedad cardiovascular, hipertensión, cáncer, enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, complicaciones del embarazo, infecciones, cáncer, etc.), es posible que en el futuro se establezcan dosis mayores de vitamina D para la prevención de algunas de estas enfermedades.

XIV. ESTUDIOS EN MARCHA: THE VITAMIN D AND OMEGA-3 TRIAL (VITAL)

VITAL es un estudio de investigación que se está realizando sobre 20.000 hombres y mujeres a los que se administra una dosis diaria de 2.000 U/día de vitamina D o 1 gramo de ácidos grasos omega 3 durante 5 años. El objetivo es verificar si disminuye el riesgo de desarrollar cáncer, enfermedad cardíaca o ACV en personas sin antecedentes previos de estas afecciones [49].

XV. BIBLIOGRAFIA CITADA

- [1] Sánchez A, Puché R, Zeni S, Oliveri B, Galich AM, Maffei L, Plantalech L, Poudes G, Bregni C. Papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea. *Rev Esp Enf Metab Óseas*. 2002 (11): 201-17.
- [2] Heaney RP. The importance of calcium intake for lifelong skeletal health. *Calcif Tissue Int*. 2002 (70): 70-3.
- [3] Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri AL, Sánchez A, González C, Diehl M, Rey P, Gamba J, Chiarpenello J, Moggia MS, Mastaglia S. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (Buenos Aires)*. 2013 (73): 55-74.
- [4] Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010 (341): c3691.
- [5] Sánchez A. Vitamina D. Actualización. *Rev Med Rosario*. 2010 (76): 70-87.
- [6] Bikle D, Adams J, Christakos S. Vitamin D: Production, metabolism, mechanism of action, and clinical requirements. En: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 7th edition. Washington DC; Am Soc for Bone Mineral Res 2008. Págs 141-9.
- [7] Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Manson JE, Mayne ST, Ross AC, Shapses SA, Taylor CL. IOM Committee members respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 (97): 1146-52.
- [8] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad

MH, Weaver CM. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 (97): 1153-8 2.

[9] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, Treatment, and Prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 (96): 1911-30.

[10] Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. Guía práctica de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo.* 2013 (50): 141-157.

[11] Tau C, Bonifacino MM, Scaiola E, Farenga M, Acuña M, Mazzeo M, Córdoba M, Peralta D, Salazar G. Niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D en población materno infantil de zonas de riesgo del país: provincias de Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego. *Med Inf.* 2004 (9): 199-204.

[12] Oliveri M, Ladizesky M, Sotelo A, Griffo S, Ballesteros G, Mautalen C. Nutritional rickets in Argentina. En: Nestlé Nutrition Workshops: Rickets. Raven Press 1991. Pág 233-45.

[13] Fassi J, Russo Picasso M, Furci A, Sorroche P, Jáuregui R, Plantalech L. Variaciones estacionales de 25-hidroxivitamina D en jóvenes y ancianos de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires.)* 2003 (63): 215-20.

[14] Ladizesky M, Oliveri B, Mautalen C. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the normal population of Buenos Aires: its seasonal variation. *Medicina (B Aires).* 1987 (47): 268-72.

[15] Costanzo PR, Elías NO, Kleiman Rubinsztein J, García Basavilbaso NX, Piacentini R, Salerni HH. Ultraviolet radiation impact on seasonal variations of serum 25-hydroxy-vitamin D in healthy young adults in Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires).* 2011 (71): 336-42.

[16] Fradinger E, Zanchetta J. Niveles de vitamina D en mujeres de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1999 (59): 449-52.

[17] Seijo M, Mastaglia S, Somoza J, Bagur A, Oliveri B. Efecto de la suplementación de diferentes dosis de vitamina D2 y D3 sobre los niveles de 25 hidroxivitamina D y el metabolismo óseo. *Actual Osteol.* 2008 4(Supl. 1): S71.

[18] Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E, López Giovanelli J, Ponce G, Nieva A, Chaperón A, Ladizesky M, Somoza J, Casco C, Zeni S, Parisi MS, Mautalen CA. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr.* 2004 (58): 337-42.

[19] Fassi J, Russo Picasso MF¹, Furci A, Sorroche P, Jáuregui R, Plantalech L. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (B Aires).* 1997 (57): 29-35.

[20] Portela M, Mónico A, Barahona A, Dupraz H, Sol Gonzales-Chaves M, Zeni S. Comparative 25-OH-vitamin D level in institutionalized women older than 65 years from two cities in Spain

and Argentina having a similar solar radiation index. *Nutrition*. 2010 (26): 283-9.

[21] Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 (92): 3517-22.

[22] Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, Williams MA. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One*. 2008 (3): e3753.

[23] Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*. 2011 (26): 2341-57.

[24] Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int*. 2013 (92): 128-39.

[25] Hypponen E, Hartikainen AL, Sovio U, Jarvelin MR, Pouta A. Does vitamin D supplementation in infancy reduce the risk of preeclampsia? *Eur J Clin Nutr*. 2007(61): 1136-1139.

[26] McGrath J. Does "imprinting" with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses* 2001 (56): 367-371.

[27] Wang O, Nie M, Hu YY, Zhang K, Li W, Ping F, Liu JT, Chen LM, Xing XP. Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. *Biomed Environ Sci*. 2012 (25): 399-406.

[28] Poel YH, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2012 (23): 465-9.

[29] Patel R, Rizvi AA. Vitamin D deficiency in patients with congestive heart failure: mechanisms, manifestations, and management. *South Med J*. 2011 (104): 325-30.

[30] Pourjabbar A, Dwivedi G, Haddad H. The role of vitamin D in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2013 (28): 216-22.

[31] Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, Curhan GC. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007 (49): 1063-9.

[32] Griffin FC, Gadegbeku CA, Sowers MR. Vitamin D and subsequent systolic hypertension among women. *Am J Hypertens*. 2011 (24): 316-21.

[33] Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med*. 2010 (152): 307-14.

[34] Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial

infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008 (168): 1174-80.

[35] Correia LC, Sodr e F, Garcia G, Sabino M, Brito M, Kalil F, Barreto B, Lima JC, Noya-Rabelo MM. Relation of severe deficiency of vitamin D to cardiovascular mortality during acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2013 (111): 324-7.

[36] Ng LL, Sandhu JK, Squire IB, Davies JE, Jones DJ. Vitamin D and prognosis in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013 (168): 2341-6.

[37] Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst.* 2006 (98): 451-9.

[38] Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health.* 2006 (96): 252- 61.

[39] Moreno J, Krishnan AV, Feldman D. Molecular mechanisms mediating the anti-proliferative effects of Vitamin D in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 (97): 31-6.

[40] Holt PR, Arber N, Halmos B, Forde K, Kissileff H, McGlynn KA, Moss SF, Kurihara N, Fan K, Yang K, Lipkin M. Colonic epithelial cell proliferation decreases with increasing levels of serum 25-hydroxy vitamin D. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 (11): 113-9.

[41] Koli K, Keski-Oja J. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells. *Cell Growth Differ.* 2000 (11): 221-9.

[42] Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res.* 2000 (87): 214-20.

[43] Elias J, Marian B, Edling C, Lachmann B, Noe CR, Rolf SH, Schuster I. Induction of apoptosis by vitamin D metabolites and analogs in a glioma cell line. *Recent Results Cancer Res.* 2003 (164): 319-32.

[44] Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, Giovannucci EL. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 (13): 1502-8.

[45] Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, Newmark H, Holick MF, Garland FC. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 (103): 708-11.

[46] IARC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2008.

[47] Garland CF, Grant WB, Boucher BJ, Cross HS, Garland FC, Gillie O, Gorham ED, Heaney RP, Holick MF, Hollis BW, Moan JE, Peterlik M, Reichrath J, Zittermann A. Open letter to

IARC Director Christopher P. Wild-Re: IARC Working Group Report 5: Vitamin D and Cancer. *Dermatoendocrinol.* 2009 (1): 119-20.

[48] Grant WB. A critical review of Vitamin D and Cancer: A report of the IARC Working Group. *Dermatoendocrinol.* 2009 (1): 25-33.

[49] The vitamin D and omega-3 trial (VITAL). <http://www.vitalstudy.org>, consultado el 18 de octubre de 2013.

EL PAPEL DEL CALCIO Y LA SALUD GESTACIONAL

Gabriela Cormick

gabmick@yahoo.co.uk

• *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Buenos Aires Argentina.*

José M. Belizán

belizanj@gmail.com

• *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Buenos Aires Argentina.*

RESUMEN

Los trastornos hipertensivos afectan a un 10% de todos los embarazos y son una de las principales causas de muerte materna. La preeclampsia, definida como hipertensión acompañada por proteinuria, es un trastorno gestacional que se asocia con un estimado de 40.000 muertes al año. En América Latina y el Caribe, la preeclampsia causa aproximadamente una de cada cuatro muertes maternas. En este capítulo se revisan las recomendaciones de ingesta diaria de calcio proporcionadas por diferentes instituciones, y los posibles efectos adversos de dicha ingesta sobre la absorción de hierro, la posible litiasis renal, y sobre el sistema cardiovascular. Finalmente, se revisan las posibilidades de implementar políticas de suplementación con calcio en el Cono Sur, a la luz de las variables que deben ser optimizadas, como la estrategia de suplementación, la dosis y el tiempo de suplementación.

I. INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos afectan a un 10% de todos los embarazos y son una de las principales causas de muerte materna. La preeclampsia, definida como hipertensión acompañada por proteinuria, es un trastorno gestacional que se asocia con un estimado de 40.000 muertes al año [1, 2]. En América Latina y el Caribe, la preeclampsia causa aproximadamente una de cada cuatro muertes maternas [2].

Los datos existentes vinculan la baja ingesta de calcio con preeclampsia y complicaciones hipertensivas del embarazo. Una revisión sistemática de 13 ensayos controlados aleatorios muestra que las mujeres que recibieron suplementos de calcio durante el embarazo tuvieron menos riesgo de desarrollar preeclampsia que las mujeres que recibieron un placebo (RR: 0,45; IC95%: 0,31 - 0,65) [3]. Además, se observó un efecto protector mayor entre las mujeres con baja ingesta de calcio basal (RR: 0,36; IC95%: 0,20 - 0,65).

A partir de estos resultados, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en el año 2011 las recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia, entre las cuales la suplementación con 1.500 a 2.000 mg de calcio por día a partir de la semana 20 de embarazo fue clasificada como una "recomendación fuerte", especialmente en áreas donde la población tiene una baja ingesta de calcio [4].

II. RECOMENDACIONES DE INGESTA DE CALCIO EN MUJERES EMBARAZADAS SEGÚN DIFERENTES ORGANISMOS

Las recomendaciones de ingesta de calcio para embarazadas de diferentes países se encuentran entre 1.000 y 1.300 mg por día [5-9].

En general, las recomendaciones de los nutrientes están basadas en valores ingesta que minimizan el riesgo de enfermedades asociadas con el déficit o exceso de ese nutriente, o que manifiestan respuestas biológicas adecuadas relacionadas con la función de cada nutriente particular [7].

El calcio se encuentra en su mayor parte en el sistema óseo, donde es fundamental para su formación, rigidez y mantenimiento. A su vez, el 1% se encuentra distribuido en el líquido intra y extracelular, donde participa de la mayoría de los procesos metabólicos del organismo y está involucrado en la contracción muscular, transmisión nerviosa, activación enzimática y función hormonal [10]. La baja ingesta de calcio ha sido asociada con enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades autoinmunes [11]. Sin embargo, las mayoría de las instituciones que publican recomendaciones, sostienen que la información existente no es suficiente para basar las recomendaciones de ingesta.

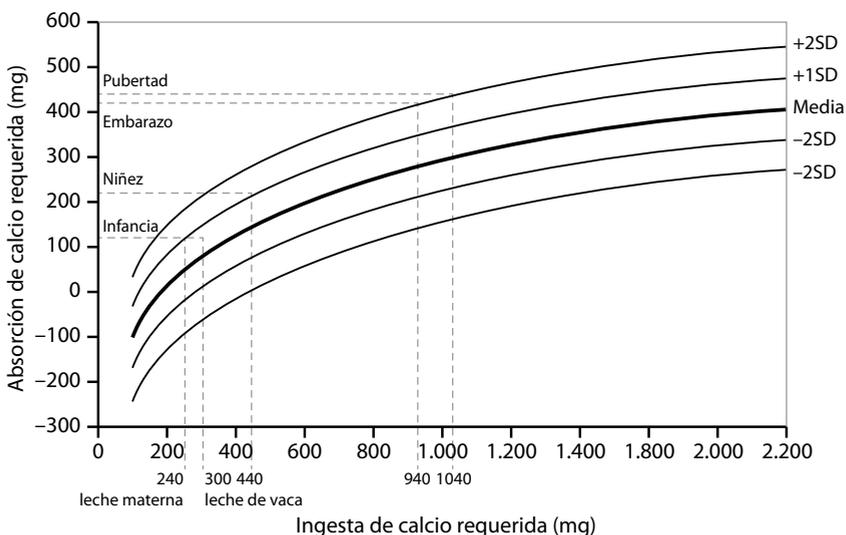
Por otro lado, el calcio presente en el líquido extracelular está rigurosamente regulado mediante las hormonas paratiroideas, la vitamina D y la calcitonina, que producen el aumento o disminución de la absorción intestinal de calcio, la resorción

ósea y la excreción renal [10]. Por esta razón los valores en sangre se consideran independientes de la ingesta de calcio y poco confiables como marcadores del estado nutricional del individuo respecto del calcio [12].

De esta manera las recomendaciones de calcio están basadas en estudios de balance, metodología que no es la más apropiada [7]. Los estudios de balance consisten en calcular cuáles son las pérdidas diarias y cuáles las necesidades de retención de calcio. En embarazadas, se estima que las pérdidas en orina y por la piel son de 180 mg al día, mientras que para el valor de retención, se utilizaron las necesidades fetales calculadas en 240 mg de calcio por día durante el último trimestre de embarazo, proporcionando un total de 420 mg por día. A partir de este valor se estima cuál es la ingesta requerida para alcanzar la absorción de esa cantidad. Para esto, se utilizaron 8 estudios realizados en poblaciones de Estados Unidos y Europa, en los cuales se midió cuál era la absorción de calcio con diferentes valores de ingesta. Como se observa en la Figura 1, se calculó que para alcanzar una absorción de 420 mg es preciso ingerir 940 mg. Aunque ninguno de los estudios se realizó en mujeres embarazadas, existe evidencia de que hay un incremento de la absorción de calcio durante el embarazo debido al aumento de la síntesis de 1- α -hidroxilasa, que permite una mayor activación de 1,25(OH)₂ vitamina D. Este incremento en la absorción ayudaría a cubrir las necesidades fetales durante el último trimestre y por este motivo algunos organismos no modifican las recomendaciones de calcio durante el embarazo [7].

La Organización Mundial de la Salud recomienda una ingesta de 1.200 mg de calcio por día y enfatiza que estos niveles pueden variar en diferentes áreas geográficas [7, 13].

FIGURA 1. REQUERIMIENTOS DE CALCIO EN FUNCIÓN DE SU INGESTA, EN RELACIÓN CON DISTINTAS ETAPAS EN EL CRECIMIENTO DE LOS INDIVIDUOS.



III. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CALCIO

III.A. CALCIO Y ABSORCIÓN DE HIERRO

El efecto de la suplementación con calcio en la disminución de la absorción de hierro hemínico y no hemínico ha sido reportada por algunos estudios [13]. Un estudio muestra una disminución del 50 a 60% en la absorción de hierro con una dosis de calcio de 300 a 600 mg cuando ambos minerales son ingeridos durante las comidas. Por otro lado, otro estudio muestra que el efecto solo se da en dosis mayores a 800 mg, si ambos minerales son ingeridos lejos de las comidas. Sin embargo, el efecto de la suplementación con calcio a largo plazo en los niveles de hemoglobina en sangre no fue comprobado [15-17]. Una respuesta adaptativa de la absorción intestinal fue postulada por dos estudios que evaluaron el efecto durante 12 meses [18].

En este contexto de duda, la guía de suplementación con calcio para mujeres embarazadas de la OMS recomienda administrar suplementos de hierro y de calcio en forma separada [19].

III.B. LITIASIS RENAL

Como la mayoría de los cálculos renales están formados por sales de calcio, los tratamientos de prevención de formación de cálculos consistían en reducir la ingesta de calcio [20]. Algunos estudios observacionales también mostraron esta asociación, reportando una mayor cantidad de eventos de cálculos renales en la población que tomaba suplementos de calcio, generando hipótesis sobre los posibles eventos adversos del uso de estos suplementos [21]. Sin embargo hay cada vez más evidencia que la ingesta de calcio reduciría la formación de cálculos renales [22-24]. Una revisión de la bibliografía muestra que la mayoría de los estudios evaluados no muestran un incremento del riesgo de cálculos renales con una ingesta de calcio elevada ya sea proveniente de alimentos o de suplementos y contrariamente muestran una relación inversa [25].

Se cree que el calcio que permanece en el intestino impediría la absorción de productos que podrían producir riesgo de litiasis renal como los oxalatos [25]. Por este motivo hay estudios que postulan que la ingesta de suplementos de calcio durante las comidas disminuirían la absorción de oxalatos y así la formación de cálculos.

III.C. EFECTOS CARDIOVASCULARES

Los resultados del estudio de la cohorte de Heidelberg, que es parte del la Investigación Prospectiva Europea en Cáncer y Nutrición, muestran una asociación entre la ingesta de calcio dietético y suplementos de calcio con el infarto de miocardio [26]. Sin embargo, por el tipo de estudio observacional, es difícil interpretar los datos. El estudio remarca que los grupos con mayor y menor ingesta de calcio de lácteos o de

suplementos eran significativamente diferentes. Estudios aleatorizados controlados con placebo tampoco fueron concluyentes con los resultados del aumento de riesgo de infarto de miocardio [27-30]. Por otro lado la gran mayoría de los estudios que evalúan este efecto adverso fueron realizados en poblaciones que tienen una ingesta dietética media de calcio similar a las recomendaciones y recibían una suplementación de 1.000 mg o más. La posibilidad de aumento de riesgo de miocardio es un tema que aún está en discusión.

IV. IMPLEMENTACIÓN DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CALCIO PARA LA PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA EN PAÍSES DEL CONO SUR.

En Argentina, la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS), evidenció una ingesta media de calcio de $529 \text{ DS} \pm 389 \text{ mg/día}$ para las mujeres embarazadas y $380 \text{ DS} \pm 313 \text{ mg/día}$ para las mujeres de edades comprendidas entre 10 y 49 años. Los lácteos, alimentos considerados fuente de calcio, no estuvieron mencionados entre los 20 alimentos más frecuentes consumidos entre las embarazadas y el aporte energético de este grupo de alimentos a la ingesta total de embarazadas fue del 8% para aquellas mujeres consideradas pobres o indigentes y del 10% para aquellas no pobres.

Solamente un 1% de las mujeres en edad fértil encuestadas informaron consumir suplementos de calcio [31]. En dicha encuesta el calcio fue el único nutriente que presentó elevada prevalencia de ingesta inadecuada en las mujeres y uno de los nutrientes más críticos entre las embarazadas.

Aunque los datos disponibles sobre la ingesta de calcio en la población de Chile y Uruguay son escasos, la ingesta en embarazadas podría estar por debajo de las recomendaciones, considerando la información de grupos etarios que generalmente tienen una ingesta mayor como son los niños [32, 33].

Teniendo en cuenta esta información, el cumplimiento de estas recomendaciones podrían tener un impacto importante en la salud gestacional de la población de los países del Cono Sur.

IV.A. ESTRATEGIA SUPLEMENTACIÓN

La efectiva aplicación de estrategias de suplementación podría ser compleja, considerando la baja adherencia a otros suplementos nutricionales comúnmente recomendados durante el embarazo, como son el hierro y el ácido fólico.

En Argentina, solo un 25% de las mujeres de las mujeres embarazadas de la muestra de la ENNyS habían tomado el suplemento de ácido fólico el día anterior a la entrevista. Un resultado similar fue encontrado en un estudio prospectivo que evidenció que un 27,8% de mujeres habían recibido adecuadamente ácido fólico según las recomendaciones [34]. Otro estudio prospectivo de 10 hospitales del área metropolitana del Buenos Aires mostró que el 52,5% de las mujeres recibieron hierro y

ácido fólico de manera rutinaria durante su embarazo [35]. Por otro lado, una encuesta realizada en el año 2008 a mujeres embarazadas de la provincia de Buenos Aires reportó que un 71,8% de las mujeres mencionaron haber tomado hierro durante el embarazo y un 40% ácido fólico; sin embargo, la frecuencia y duración de la ingesta de suplementos no fue reportada [36].

Un estudio realizado en embarazadas del tercer trimestre durante el 2011 también mostró que mientras un 75% de las mujeres reportó haber tomado hierro o ácido fólico durante el embarazo, solo un 17% había tomado el suplemento el día anterior, evidenciando una baja adherencia incluso cuando en el hospital los suplementos fueran recomendados y de acceso gratuito [37].

IV.B. DOSIS DE CALCIO

Los suplementos de vitaminas y minerales tienen en general contenidos menores a los 100 miligramos por día. En el caso del calcio, los requerimientos diarios para mujeres embarazadas varían del 1.000 a 1.300 miligramos y las dosis de suplementos son similares. En el caso particular de la recomendación de la OMS para la prevención de preeclampsia, la dosis es de 1.500 a 2.000 miligramos de calcio por día a partir de la semana 20 de gestación, lo que implica tomar de 3 a 4 suplementos de calcio de 500 mg por día y tener disponibles para cada mujer embarazada de 210 a 280 gramos de calcio. Debido a la cantidad que se recomienda consumir, aun cuando los suplementos de calcio son en general de bajo costo, la distribución de dichos suplementos no lo es.

Una reciente revisión sistemática evaluó la posibilidad de obtener un efecto similar de reducción de riesgo de preeclampsia con dosis menores a 1 gramo de calcio elemental. Aunque el resultado de los 9 estudios aleatorizados y cuasi aleatorizados disponibles mostró una reducción del riesgo de preeclampsia (RR: 0,38; IC95%: 0,28 - 0,52), solo 4 de ellos evaluaron la suplementación de calcio exclusivamente y 5 del total de los estudios incluidos tenían un alto riesgo de sesgo [38].

IV.C. TIEMPO DE IMPLEMENTACIÓN

La recomendación de realizar una suplementación con calcio a mujeres embarazadas a partir de la semana 20 se basa en la información disponible hasta el momento. Sin embargo, como la preeclampsia es una enfermedad que se cree que se origina en el momento de la implantación, se desconoce si el efecto del calcio puede ser más beneficioso si la mujer llegara al embarazo con un mejor estado nutricional de calcio.

Para poder vislumbrar esta información se está realizando un estudio de suplementación con calcio preconcepcional. El estudio, que se inició en el año 2011, es un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo y se está realizando en Argentina, Sudáfrica y Zimbabue. El objetivo del estudio es evaluar si una suplementación con 500 mg de calcio es efectiva en la reducción del riesgo de preeclampsia y eclampsia.

La decisión de esta dosis, que es inferior a las dosis administradas en los estudios anteriores, fue tomada teniendo en cuenta los inconvenientes de llevar a cabo una suplementación masiva en poblaciones con baja ingesta de calcio, ya que un resultado positivo de los efectos de la suplementación con calcio preconcepcional implicaría una recomendación a toda mujer en edad fértil. Por tal motivo esta dosis también refleja una cantidad máxima de calcio que podría vehiculizarse a través de una fortificación de alimentos.

V. BIBLIOGRAFÍA CITADA

[1] Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ y Pijnenborg R (2010). Pre-eclampsia. *Lancet*, 21;376(9741):631–44. DOI:10.1016/S0140- 6736(10)60279-6

[2] Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN y Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010, 8 (CD001059). DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub3.

[3] World Health Organization (WHO). (2011). WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva, Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.

[4] Scientific Committee for Food. Nutrient and energy intakes for the European Community. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 1993 (Reports of the Scientific Committee for Food, Thirty- first Series).

[5] Recommended dietary intakes for use in Australia. Canberra, National Health and Medical Research Council, 1991.

[6] Department of Health. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Report of the Panel on Dietary Reference Values of the Committee on Medical Aspects of Food Policy. London, Her Majesty's Stationery Office, 1991.

[7] World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004.

[8] Ross 2010. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know.

[9] Mason P. "Calcium an Update." *The Pharmaceutical Journal*. 2002: 329- 330.

- [10] National Institutes of Health. "Optimal calcium intake". NIH Consensus Statement, 1994: 12:1–31.
- [11] Heaney RP. Calcium supplementation and incident kidney stone risk: a systematic review. *J. Am. Coll. Nutr.* 2008 (5): 519-27.
- [12] Darwish AM, Mohamad SN, Gamal Al-Din HR, Elsayed YA y Ahmad SI. Prevalence and predictors of deficient dietary calcium intake during the third trimester of pregnancy: the experience of a developing country. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2009 (35): 106–112.
- [13] National Institute of Medicine. Dietary reference intakes for Calcium and vitamin D. New York, National Academies Press, 2011.
- [14] Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, Sandberg AS y Rossander-Hulten L. Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991 (53): 112–9.
- [15] Minihane AM y Fairweather-Tait SJ. Effect of calcium supplementation on daily nonheme-iron absorption and long-term iron status. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998 (68): 96–102.
- [16] Kalkwarf HJ y Harrast SD. Effects of calcium supplementation and lactation on iron status. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998 (67): 1244–9.
- [17] Mølgaard C, Kaestel P y Michaelsen KF. Long-term calcium supplementation does not affect the iron status of 12-14-y-old girls. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005 (82): 98–102.
- [18] Gaitán D, Flores S, Saavedra P, Miranda C, Olivares M, Arredondo M, López de Romaña D, Lönnerdal B y Pizarro F. Calcium does not inhibit the absorption of 5 milligrams of nonheme or heme iron at doses less than 800 milligrams in nonpregnant women. *J. Nutr.* 2011 (141): 1652-6.
- [19] WHO: World Health Organization. In Guideline: Calcium supplementation in pregnant women. Edited by World Health Organization. Geneva, Switzerland: Geneva, World Health Organization, 2013.
- [20] Sorensen MD, Kahn AJ, Reiner AP, Tseng TY, Shikany JM, Wallace RB, Chi T, Wactawski-Wende J, Jackson RD, O'Sullivan MJ, Sadetsky N y Stoller ML. WHI Working Group. *J. Urol.* 2012 (187): 1645-9.
- [21] Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, Bassford T y Beresford SA. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N. Engl. J. Med.* 2006 (354): 669-83. Erratum in: *N. Engl. J. Med.* 2006 (354): 1102.

[22] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N. Engl. J. Med.* 1993 (328): 833–8.

[23] Curhan GC, Willett WC y Speizer FE. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann. Intern. Med.* 1997 (126): 497.

[24] Sorensen MD, Eisner BH, Stone KL, Kahn AJ, Lui LY, Sadetsky N y Stoller ML. Impact of calcium intake and intestinal calcium absorption on kidney stones in older women: the study of osteoporotic fractures. *J. Urol.* 2012 (187): 1287-92.

[25] Heaney RP. Calcium supplementation and incident kidney stone risk: a systematic review. *J. Am. Coll. Nutr.* 2008 (27): 519-27.

[26] Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg).

[27] Sabbagh Z y Vatanparast H. Is calcium supplementation a risk factor for cardiovascular diseases in older women? *Nutr. Rev.* 2009 (67): 105-8.

[28] Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, Heckbert SR, Johnson KC, Manson JE, Sidney S y Trevisan M. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation.* 2007 (115): 846-54.

[29] Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010 (341): c3691. doi: 10.1136/bmj.c3691.

[30] Wang L, Manson JE, Song Y y Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann. Intern. Med.* 2010 (152): 315-23.

[31] ENNyS. (2007). Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación.

[32] Aldabe M y Márquez M. 1° Encuesta Nacional de Consumo de Lácteos en niños de 1°, 3° y 6° año de las escuelas públicas uruguayas. 2000. Administración nacional de Educación Pública. Consejo de Educación Primaria, Programa de alimentación escolar. Disponible en <http://www.fepale.org>.

[33] Olivares. 2007. Nutritional status, food consumption and physical activity in female school children of different socioeconomic levels from Santiago, Chile.

- [34] Zabala R, Waisman I, Corelli M, Tobler B y Bonora L. Folic acid for neural tube defects prevention: consumption and information in fertile-age women in Centro Cuyo Region. *Arch. Argent. Pediatr.* 2008 (106): 295-301.
- [35] Karolinski A, Micone P, Mercer R, Gibbons L, Althabe F y Belizán JM. Evidence-based maternal and perinatal healthcare practices in public hospitals in Argentina. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009 (105): 118-22.
- [36] Marin GH, Cana M, Homar C, Aimetta C y Orchueta J. Taking medicine during pregnancy in females living in Buenos Aires, Argentina. *Rev. de Salud Publica.* 2010 (12): 722-731.
- [37] Cormick G, Zhang N, Andrade S, Quiroga MJ, Di Marco Ingrid, Althabe F y Belizan J. Gaps between calcium recommendations to prevent Preeclampsia and current intakes in one hospital in Argentina (no publicado).
- [38] Hofmeyr GJ, Belizán JM, Hall DR, Cormick G y Fawcus S. Low dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary (no publicado).

TRANSPORTE TRANSPLACENTARIO DE CALCIO EN SALUD Y ENFERMEDAD

^{1,2*}Luis Sobrevia
¹Tamara Sáez
^{1,3}Bárbara Fuenzalida
¹Rocío Salsoso
¹Mary Carmen Vázquez
¹Pablo Arroyo
¹Enrique Guzmán-Gutiérrez
¹Fabián Pardo
¹Andrea Leiva

1. *Laboratorio de Fisiología Celular y Molecular (CMPL), División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.*

2. *The University of Queensland Centre for Clinical Research, Herston, QLD, Australia.*

3. *Departamento Biomédico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile.*

* *Correspondencia: Profesor Luis Sobrevia
Laboratorio de Fisiología Celular y Molecular (CMPL)
División de Obstetricia y Ginecología
Escuela de Medicina, Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Casilla 114-D, Santiago, Chile.
Teléfono: +562-2354 8116
Fax: +562-2632 1924
sobrevia@med.puc.cl*

RESUMEN

El calcio es un segundo mensajero intracelular universal involucrado en diversos procesos fisiológicos tales como transducción de señales, neurotransmisión, secreción de hormonas, regulación del ciclo celular y la muerte celular programada. Es un catión crucial para el adecuado desarrollo del feto humano y es transportado activamente a través de la placenta hacia el feto. Aproximadamente el 80% del total del calcio fetal se acumula en éste durante el último trimestre del embarazo. Esto permite una adecuada mineralización del esqueleto fetal y facilita diversas funciones celulares. Existen dos vías para la entrada de calcio en el feto: i) vía paracelular, la cual permite al calcio atravesar la barrera placentaria

y representa el 66% del flujo de este ion desde la circulación materna a la fetal, y ii) el transporte transepitelial, en el cual el sincitiotrofolasto tiene un papel determinante. Aun cuando diversos transportadores de calcio han sido identificados en la placenta humana, las vías de señalización que regulan la actividad y/o expresión de los transportadores son desconocidas. Sin embargo, un número limitado de estudios muestran que algunos transportadores de calcio expresados en el sincitiotrofolasto se encuentran sujetos a regulación por vitamina D. Sin embargo, es intrigante la carencia de estudios relacionados con la regulación del transporte de calcio desde la madre al feto. El efecto biológico de moléculas que se caracterizan por ejercer una modulación de la función endotelial y del trofolasto en la placenta humana, tales como adenosina, óxido nítrico, D-glucosa o insulina, no ha sido determinado en relación con la regulación de transporte de calcio a través de este órgano. En este capítulo se han revisado los niveles y requerimientos de calcio durante el embarazo y los mecanismos de transporte de este ion a través de la placenta. También se resume la información disponible en relación con el efecto de algunas patologías del embarazo (preeclampsia, diabetes mellitus gestacional y restricción de crecimiento intrauterino) sobre el transporte y metabolismo de calcio en la placenta humana.

I. INTRODUCCIÓN

El calcio es el catión más abundante en el cuerpo (~1.000 gramos en el adulto y ~30 gramos en el recién nacido) [1]. El 99% del calcio se localiza en el hueso como cristales de hidroxiapatita donde también es almacenado como reserva. El 1% restante está contenido en el fluido extracelular, la sangre y los tejidos blandos [1]. La ingesta de calcio es la única vía a través de la cual los humanos adquieren este catión, y varía con el género, la edad y el estado metabólico. La ingesta de calcio en el recién nacido es de ~200 mg/día y en mujeres embarazadas es de ~1.300 mg/día [2]. Con estos niveles de ingesta se logra mantener los niveles plasmáticos de calcio fisiológicos que van entre 9-10,5 mg/dL para el calcio total (en particular, calcio unido a albúmina sérica, calcio formando complejos con bicarbonato y citrato, y calcio libre o ionizado (Ca^{+2})) y entre 4,5 y 5,6 mg/dL para el calcio ionizado, siendo esta última la forma biológicamente activa de este mineral [2].

La absorción intestinal de calcio en una mujer no embarazada es de ~200 mg/día lo cual corresponde a ~25% de la ingesta total diaria de calcio [2-4]. Estos niveles de absorción aumentan durante el embarazo, llegando a un valor cercano al 50% y son menores durante el envejecimiento [2, 3]. La absorción de calcio en el intestino es favorecida por factores como la ingesta de proteínas, niveles elevados de estrógenos y el embarazo, mientras que factores como fumar, pérdida de peso e hipertiroidismo se asocian con una disminución en la absorción intestinal de calcio. La captación de calcio depende de su solubilidad en la pared del intestino y de la capacidad de absorción intestinal. A su vez, la capacidad de absorción intestinal depende tanto de factores endógenos, tal como la secreción de ácido gástrico, como de factores exógenos, tales como el fósforo y la vitamina D, siendo esta última uno de los factores claves para este proceso. La vitamina D en su forma original, no tiene actividad biológica y por lo tanto requiere ser metabolizada a formas activas. Una vez ingerida, la vitamina D es transportada a la circulación por los vasos linfáticos, para ser posteriormente convertida en el hígado a una forma hormonal todavía inactiva, la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), y luego ser metabolizada por la enzima 1- α -hidroxilasa a la forma hormonalmente activa, la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D), también conocida como calcitriol. Esta última enzima es también expresada en el riñón y en la placenta [5], sugiriendo que la activación de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D podría también ocurrir en el tejido placentario humano.

II. ABSORCIÓN DE CALCIO

La absorción de calcio en el tracto gastrointestinal ocurre a través de dos mecanismos principales, en particular un mecanismo transcelular (activo, dependiente de vitamina D, saturable) y el mecanismo paracelular (pasivo, independiente de vitamina D y no saturable). Mientras la absorción transcelular ocurre principalmente en el duodeno,

la paracelular ocurre a lo largo de todo el intestino. La contribución relativa de ambos mecanismos está determinada por la concentración de calcio libre disponible para ser absorbido. Es así que la absorción del tipo transcelular ocurre cuando la ingesta de calcio es baja y la paracelular cuando el calcio adquirido en la dieta es mayor [1].

II.A. ABSORCIÓN TRANSCELULAR

La absorción de calcio transcelular ocurre en el enterocito en un proceso que consta de tres etapas: (a) entrada de calcio en las vellosidades intestinales, (b) transporte de calcio intracelular, y (c) salida del calcio hacia el torrente sanguíneo. Estos procesos, son regulados por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, factor que incrementa la incorporación de calcio desde el enterocito a la circulación sanguínea, así como también la reabsorción renal del mineral llevando a una menor pérdida de calcio por la vía urinaria [6]. El primer paso en la absorción transcelular incluye el movimiento de calcio desde el lumen intestinal por las vellosidades intestinales hacia el interior celular por un gradiente electroquímica favorable en el cual participan canales de calcio epitelio específicos tales como los canales de calcio relacionados con receptores de potencial transitorio vaniloideos tipo 6 (TRPV6) (también referidos como $\text{ECaC2}/\text{CaT1}$) [7]. Estos canales se encuentran constitutivamente abiertos, de manera que el influjo de calcio estaría regulado en un primer nivel por el número de canales presentes. El canal TRPV6 se expresa mayormente en el duodeno, donde su expresión es regulada principalmente por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [8]. De esta forma, en las líneas celulares de cáncer intestinal humano Caco-2, SW480-ADH y LS-174T, el tratamiento con $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ induce la expresión de este canal [9, 10]. Por otra parte, estudios en modelos animales deficientes del receptor de vitamina D indican que la expresión de TRPV6 es dependiente de esta vitamina y su acción sobre sus receptores, así como de la ingesta de calcio [11].

En el segundo paso en la absorción transcelular de calcio los mecanismos implicados incluyen el movimiento de calcio intracelular desde la membrana apical del enterocito a través del citosol hacia la membrana basolateral para su liberación desde el enterocito a la circulación. Este último evento es facilitado por proteínas que unen calcio tales como calbindinas y calmodulinas, las que a su vez son reguladas por los niveles de vitamina D [6]. La salida del calcio desde el enterocito al torrente sanguíneo es un proceso dependiente de ATP que ocurre en contra de un gradiente electroquímico e involucra la participación de dos transportadores activos de calcio que son expresados en la membrana basolateral de este tipo celular: los canales de membrana plasmática dependientes de ATP (PMCA) y los intercambiadores de sodio/calcio (NCX) [6].

II.B. ABSORCIÓN PARACELULAR

La absorción paracelular de calcio es un proceso pasivo, independiente de vitamina D que involucra el movimiento de calcio entre las células de la mucosa intestinal. En

este proceso el calcio ionizado difunde a través de las uniones estrechas celulares en la zona basolateral de los enterocitos, y desde acá hacia la sangre. Durante períodos de alta oferta de calcio este proceso paracelular es más relevante que el transporte activo transcelular debido al corto tiempo disponible para el transporte activo en el duodeno [6].

III. REGULACIÓN DE LA ABSORCIÓN DE CALCIO

La regulación de los niveles fisiológicos de calcio es mediada en gran parte por el eje endócrino hormona paratiroidea (PTH)-vitamina D, que incluye la regulación de los metabolitos de la vitamina D, principalmente la 1,25(OH)₂D. La deficiencia de calcio o vitamina D está directamente relacionada con la disminución en la absorción de calcio, fenómeno que es censado por la glándula paratiroides, conduciendo a un incremento en la secreción de PTH. Niveles elevados de PTH inducen la actividad renal de la enzima 1- α -hidroxilasa que metaboliza la 25(OH)D a 1,25(OH)₂D para producir un aumento en la absorción de calcio intestinal. Cuando los niveles de calcio plasmático se normalizan, un mecanismo de retroalimentación negativa conduce a la regularización de la secreción de PTH. Adicionalmente, la 1,25(OH)₂D –a través de su receptor– también favorece un mecanismo de retroalimentación negativa que suprime la producción y liberación de PTH [11].

IV. METABOLISMO DE CALCIO

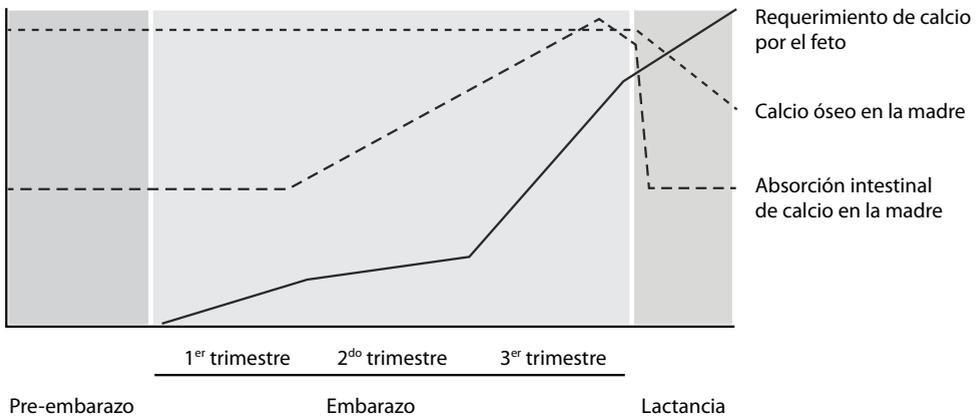
IV.A. EN EL EMBARAZO

Entre los factores que modifican la absorción de calcio, son relevantes el embarazo y la lactancia, ya que se relacionan con un aumento en la demanda de este mineral. El calcio es transportado activamente a través de la placenta desde la madre hacia el feto en desarrollo, donde es requerido en grandes cantidades para ser depositado en el esqueleto fetal. Pese al aumento en la demanda de calcio para el desarrollo fetal el calcio total en la madre se reduce mínimamente y los niveles de calcio ionizado no cambian a medida que progresa el embarazo [12, 13]. Esto ocurre debido a que los requerimientos fetales de calcio son cubiertos con cambios fisiológicos en la madre principalmente asociados a un aumento en la absorción de calcio, y solo en casos en que la ingesta de calcio por parte de la madre es deficiente y por debajo de la ración dietaria recomendada (RDA), a un aumento en la movilización de calcio desde el esqueleto materno [2].

La absorción de calcio materna es máxima durante el tercer trimestre del embarazo, cuando el feto requiere 250-350 mg diarios de este mineral. De hecho, cuantificaciones de los niveles de calcio en el esqueleto de recién nacidos indican que contiene 25-30 gramos de calcio [2, 14]. La RDA materna durante el embarazo es de 1.000 mg

de calcio diarios y de 600 unidades internacionales de vitamina D [2]. Sin embargo, la ingesta diaria de calcio en mujeres en edad fértil es 450 y 650 mg diarios para africanos y caucásicos, respectivamente [15]. Es interesante destacar que la suplementación con calcio en embarazadas (mayores a 1.950 mg diarios) se asocia con riesgo de desarrollar cálculos biliares [16]. Si bien el beneficio real de la suplementación de calcio durante el embarazo es controversial y algunos estudios muestran que no hay efectos en la madre o el feto en desarrollo, otros sugieren que se asocia con disminución de la presión arterial sistólica (2-4 mmHg) en mujeres embarazadas hipertensas [17], reducción en el riesgo de presentar hipertensión del embarazo, preeclampsia, partos de pre-término y mortalidad neonatal, al menos en países desarrollados [18] así como también con una reducción del riesgo de bajo peso al nacer [19].

FIGURA 1. REQUERIMIENTOS DE CALCIO EN EL EMBARAZO Y LACTANCIA.



El mayor requerimiento de calcio por el feto ocurre durante el 3er trimestre del embarazo, aumentando aun más durante el periodo de lactancia. Este calcio es obtenido desde la madre lo cual se sustenta mayoritariamente por el aumento en la absorción intestinal de calcio por parte de la madre. Durante la lactancia, la demanda de calcio del recién nacido se compensa principalmente por la descalcificación materna (elaborado de información en [15, 20]).

La absorción de calcio en la madre aumenta desde la semana 12 de embarazo para volver a niveles normales después del parto (Figura 1). Esto se relaciona directamente con un aumento en las hormonas calciotrópicas maternas tales como la paratohormona (PTH) y la proteína relacionada con la PTH (PTHrP), así como con los niveles de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D. Durante el primer trimestre del embarazo, los niveles de PTH disminuyen a un rango normal-bajo para luego incrementar a un nivel normal-alto hacia el tercer trimestre, reflejando el aumento en los niveles de calcio transferidos desde la madre al feto. Si bien los niveles de PTH no van más allá del rango normal durante el embarazo, los niveles de PTHrP aumentan en forma significativa en la circulación materna. Esta pro-hormona es sintetizada por tejidos maternos y fetales para estimular

el transporte de calcio desde la placenta al feto. PTHrP se une a los receptores de PTH y de esta forma tiene efectos similares a PTH. A nivel fetal, PTHrP favorece la mineralización de los huesos del feto. Adicionalmente, PTHrP protege el esqueleto materno de la resorción ósea ya que favorece tanto la absorción de calcio a nivel intestinal, así como también la resorción de calcio a nivel renal [5]. En referencia a los niveles de 25(OH)D, estos no cambian a lo largo del embarazo; sin embargo, un aumento en la actividad renal de la enzima 1- α -hidroxilasa sumado a su síntesis adicional en la placenta, se relacionan con un aumento de los niveles maternos de 1,25(OH)₂D durante el embarazo y un aumento en la absorción intestinal de calcio [12].

IV.B. EN EL FETO

El calcio es transportado activamente a través de la placenta hacia el feto desde la semana 12 del embarazo, mecanismo que es dependiente de proteínas transportadoras localizadas en el sincitiotrofoblasto de la placenta, función que después del nacimiento es asumida por el tracto gastrointestinal del recién nacido. En referencia a la vitamina D, el feto depende totalmente de la adecuada suplementación de 25(OH)D materna. Interesantemente, estudios en modelos animales y en humanos son controversiales en referencia a la deficiencia de vitamina D materna. Mientras algunos postulan que niveles bajos de vitamina D durante el embarazo conducen a un incremento en la incidencia de abortos, bajo peso al nacer, hipocalcemia neonatal, alteraciones en el desarrollo fetal y raquitismo [21, 22, 23], otros sugieren que el feto en desarrollo no requiere 1,25(OH)₂D materno para la homeostasis de calcio o el desarrollo del esqueleto dado que la madre provee directamente el calcio al feto [5]. Si bien el requerimiento de vitamina D durante el embarazo es controversial, la síntesis de 1,25(OH)₂D después del nacimiento es determinante para la absorción de calcio intestinal y la mineralización del esqueleto [12]. En este sentido, la absorción de calcio en el recién nacido es pasiva y facilitada por la lactosa presente en la leche materna [24]. Sin embargo, a medida que el recién nacido crece, la absorción pasiva disminuye y la absorción transcelular dependiente de 1,25(OH)₂D es más relevante [25].

En el feto en desarrollo el metabolismo del calcio es regulado de una manera diferente a como lo es en la madre [12]. Se ha determinado que mientras el 25(OH)D materno atraviesa la placenta de roedores y humana, el 1,25(OH)₂D no cruza la de roedores y probablemente tampoco la humana, aunque aun no ha sido demostrado [20, 26]. Consecuentemente, el 1,25(OH)₂D en la sangre fetal (que circula a niveles que van entre 25-50% de los niveles maternos en humanos) deriva de la síntesis a nivel de la placenta y de los tejidos fetales. Datos obtenidos en modelos animales y humanos indican que la homeostasis de calcio fetal requiere PTH y PTHrP pero no 1,25(OH)₂D. La concentración plasmática total de calcio ionizado en el feto es mayor que en la madre, mientras que los niveles de PTH y 1,25(OH)₂D son menores. Los altos niveles de calcio, así como también los bajos niveles de PTH contribuyen a la supresión renal de la 1- α -hidroxilasa y mantienen una disminución de los niveles de 1,25(OH)₂D. Si

bien PTHrP circula a concentraciones elevadas en el feto, aun a estas concentraciones actúa como un estimulador débil de la 1- α -hidroxilasa comparado con PTH a diferencia de lo que ocurre en el metabolismo materno [12]. Si bien gran parte del calcio fetal es obtenido a partir del transporte transplacentario, un pequeño porcentaje corresponde al metabolismo fetal. Es así que el calcio excretado desde los riñones hacia la orina y el líquido amniótico puede ser ingerido por el feto y reabsorbido [12].

IV.C. EN EL PERÍODO DE LACTANCIA

El contenido de calcio en la leche materna es regulado por mecanismos diferentes a los que ocurren en la madre durante el embarazo (Figura 1) [27, 12]. La demanda de calcio para la leche materna varía entre 200-400 mg diarios, de esta forma, los requerimientos de calcio durante la lactancia exceden los requerimientos de calcio durante el tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, durante esta etapa la absorción de calcio en la madre es similar a la de mujeres no embarazadas, debido a la normalización de los niveles de 1,25(OH)₂D. Es así que la mayor fuente de calcio para la leche materna es el esqueleto de la madre [28]. Los niveles maternos de PTHrP aumentan durante la lactancia, mayoritariamente desde la glándula mamaria [29, 30], favoreciendo la resorción ósea, la reducción de la pérdida de calcio a nivel renal, y el incremento en los niveles de calcio sanguíneo para ser liberados en la leche materna. Una vez terminada la lactancia, la absorción de calcio en la madre aumenta nuevamente para restablecer los niveles de calcio a nivel óseo los cuales vuelven a la normalidad después de 6 a 12 meses de terminada la lactancia [31].

V. CALCIO EN EL DESARROLLO FETAL

Si bien la principal función del calcio durante el embarazo es la formación del hueso en el feto, este ion libre en plasma cumple un rol importante en el desarrollo de funciones vitales desde el momento de la fecundación. Ciertos estudios en modelos experimentales animales acerca de la oscilación de la concentración del calcio después de la fecundación del óvulo, revelan que este ion es indispensable para la implantación, proliferación y desarrollo del embrión, aunque no es indispensable para el desarrollo del blastocito [32]. Una vez conformado el blastocito de múltiples capas celulares, en donde la capa externa formará la placenta a través de la formación del sincitiotrofoblasto, y la interna formará el embrión, la participación de calcio es indispensable en la implantación del embrión en el útero materno. En líneas celulares humanas se ha observado que el aumento en la entrada de calcio es necesaria para la adhesión del blastocito [33], permitiendo su implantación en el útero materno. De igual manera, se ha observado que para que ocurra la adhesión del blastocito a la matriz extracelular endometrial es necesaria la activación de vías de señalización mediadas por integrinas para la unión a fibronectina, las cuales señalizan a través

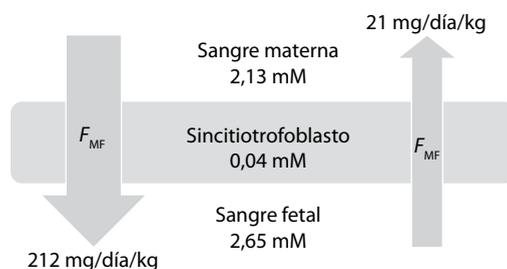
de la activación de proteínas kinasas C (PKC) y el aumento del calcio intracelular [34]. Estas modificaciones se encuentran aparentemente conectadas ya que la señalización de PKC es dependiente de la entrada de calcio a la célula [35]. Así mismo, se ha observado que un aumento de los niveles circulantes de histamina al comienzo del embarazo [36] podría mediar la activación del receptor de histamina 1 (H1) en el blastocito, llevando a un aumento del calcio intracelular favoreciendo la invasión de la matriz extracelular endometrial para la implantación [37].

Una vez formada la placenta, el calcio intracelular está involucrado en la regulación de la migración celular en la placenta durante la gestación. La perfusión uteroplacentaria requiere de la invasión de los trofoblastos extravelosos, células que conectarán las arterias espirales con la placenta manteniendo una perfusión fisiológica. Se ha observado un aumento del calcio intracelular en trofoblastos, que lleva a una mayor migración de éstos en explantes de placentas provenientes de embarazos de 7-9 semanas de gestación [38]. Estas células participan en la vía de señalización de receptores de prostaglandinas responsables de este mismo fenómeno [39, 40].

VI. TRANSPORTE TRANSPLACENTARIO DE CALCIO

Una de las funciones fisiológicas de la placenta humana es el transporte de calcio [41]. En el sincitiotrofoblasto los niveles de calcio libre intracelular alcanzan ~40 nM comparado con los niveles en sangre materna (~2 mM) y fetal (~3 mM) [42]. El nivel de calcio libre en el feto es levemente mayor al de la madre, dado que el flujo desde la madre al feto (F_{MF}) es mayor que el flujo desde el feto a la madre (F_{FM}), generando un flujo vectorial neto de calcio en dirección al feto (Figura 2).

FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN DE CALCIO ENTRE LA CIRCULACIÓN DE LA MADRE Y EL FETO.

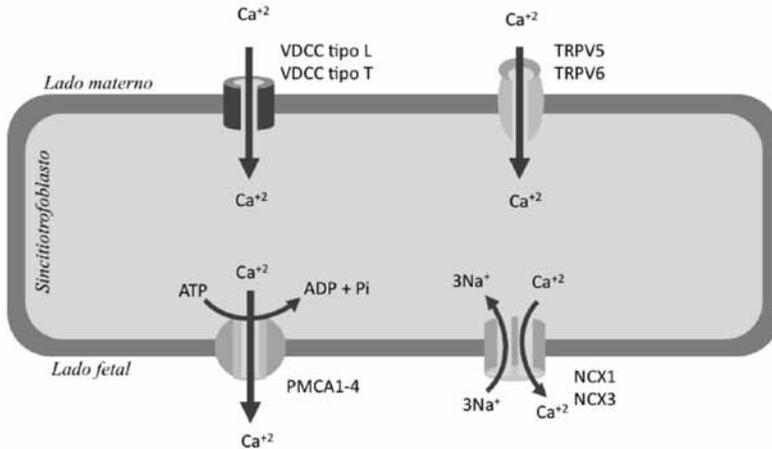


La concentración de calcio en la circulación de la placenta en el lado materno (Sangre materna) es menor a la detectada en la circulación de la placenta en el lado fetal (Sangre fetal). Existe un flujo de calcio desde la madre al feto (F_{MF}) que es mayor al flujo de calcio desde el feto a la madre (F_{FM}). Sin embargo, la concentración de calcio en el sincitiotrofoblasto es notoriamente menor al calcio en la circulación materna o fetal (elaborado de información en [41-43]).

La barrera placentaria está compuesta por el sincitiotrofoblasto y las células endoteliales microvasculares, donde el sincitiotrofoblasto exhibe transporte activo y pasivo de calcio [41, 43], mientras que el transporte de calcio en el endotelio microvascular

no ha sido descrito. El transporte de calcio en la membrana plasmática ocurre por diferentes canales y transportadores, los cuales se clasifican en canales de calcio dependientes de voltaje, canales de calcio relacionados con la familia de receptores de potencial transitorio y canales de calcio operados por reserva [44] (Figura 3). Las características generales de los diferentes canales y transportadores de calcio expresados en el sincitiotrofoblasto de la placenta humana son resumidas en la Tabla 1.

FIGURA 3. TRANSPORTE TRANSPLENTARIO DE CALCIO.



El calcio en la circulación de la placenta en el lado materno (**Lado materno**) es captado por canales de calcio dependientes de voltaje tipos L (VDCC tipo L) y T (VDCC tipo T) y canales de calcio relacionados a receptores de potencial transitorio vaniloideos tipos 5 (TRPV5) y 6 (TRPV6). Una vez en el citoplasma del sincitiotrofoblasto el calcio es entonces extruido a la circulación de la placenta en el lado fetal (**Lado fetal**) mediante la actividad de canales de membrana plasmática dependientes de ATP tipos 1-4 (PMCA1-4) y los intercambiadores de sodio/calcio tipos 1 (NCX1) y 3 (NCX3) (elaborado de información en [43, 45-47]).

TABLA 1. REGULACIÓN DEL TRANSPORTE DE CALCIO POR VITAMINA D EN SINCITOTROFBLASTO HUMANO.

Transportador	Actividad en respuesta a vitamina D	Referencias
PMCA1	Aumento	[43, 48]
PMCA2	Aumento	[43, 48, 49]
PMCA3	Aumento	[43, 48]
PMCA4	Aumento	[43, 48]
NCX1	-	[46]
NCX3	-	[46]
TRPV5	Aumento	[47, 50]
TRPV6	Aumento	[47, 51]
VDCC-L	-	[52]

PMCA1, canales de membrana plasmática dependientes de ATP tipo 1; PMCA2, PMCA tipo 2; PMCA3, PMCA tipo 3; PMCA4, PMCA tipo 4; NCX1, intercambiador de sodio/calcio tipo 1; NCX3, NCX tipo 3; TRPV5, canal de calcio vaniloide relacionados a receptores de potencial transitorio tipo 5; TRPV6, TRPV tipo 6; VDCC tipo L, canal de calcio dependiente de voltaje tipo L. -, no informado.

VI.A. CANALES DE CALCIO DEPENDIENTES DE VOLTAJE

Estos canales (referidos como VDCC) son dependientes de voltaje para la entrada de calcio extracelular [44]. Existen al menos dos clases de VDCC siendo el primero de estos canales de calcio activados por potenciales despolarizantes mayores a -40 mV (activados por alto voltaje, HVA) que incluyen los tipos L, N, P/Q y R [44, 53]. El segundo tipo corresponde a canales de calcio activado a bajo voltaje (LVA) o canales tipo T los cuales son activados por una pequeña depolarización (entre -80 y -60 mV) y muestran inactivación rápida [44]. En células de la placenta humana, solamente se han descrito los canales de calcio tipo L y T [44, 54, 55].

VI.A.I. CANALES DE CALCIO TIPO L

Los canales de calcio tipo L se caracterizan por activación por alto voltaje, alta conductancia de canal único, lenta inactivación dependiente de voltaje, marcada regulación dependiente de AMPc, e inactivación específica por drogas antagonistas de calcio (por ejemplo dihidropiridinas y benzodiazepinas). Se ha detectado la presencia de canales de calcio tipo L en la placenta humana [54], cuya actividad de transporte ha sido asociada a la señalización celular en el sincitiotrofoblasto [44].

VI.A.II. CANALES DE CALCIO TIPO T

Estos canales se caracterizan por ser activados en respuesta a bajo voltaje, presentando inactivación rápida y desactivación lenta. Los canales de calcio tipo L han sido identificados en tejidos placentarios [55], pero no han sido asociados a algún tipo celular en este órgano [44].

VI.B. CANALES DE CALCIO RELACIONADOS A RECEPTORES DE POTENCIAL TRANSITORIO

La familia de canales de calcio relacionados a receptores de potencial transitorio (referidos como TPR) están involucrados en el transporte de calcio transcelular en diferentes tejidos [44]. Esta familia de canales incluye TRPC (canónicos), TRPM (metastinos) y TRPV (vaniloides) [56]. Los TRPV incluyen a TRPV5 (también llamado ECaC1/CaT2) y TRPV6 (también llamado ECaC2/CaT1), los cuales presentan alta selectividad para calcio, son sensibles a las reservas intracelulares de calcio, dependientes de voltaje y magnesio [57].

VI.B.I. TRPV5 (ECaC1/CAT2) Y TRPV6 (ECaC2/CAT1)

El transporte de calcio por TRPV5 es sensible a las reservas de calcio intracelular y al magnesio. En células trofoblásticas humanas se ha observado un aumento de la

expresión de este transportador en respuesta a un aumento del tiempo en cultivo *in vitro* [58]. El transporte de calcio por TRPV6 es electrogénico, dependiente de voltaje y sensible a pH. En este tipo de canales el flujo de calcio no está acoplado a otros iones [32]. TRPV6 es altamente selectivo y es el canal de calcio más importante en la transferencia de este ion a través de la placenta [59] desde la madre al feto [47]. En la membrana basal del trofoblasto humano se expresan TRPV5 y TRPV6, los cuales participarían en procesos de exocitosis y la regulación del transporte de calcio [60]. El transporte de calcio vía TRPV6 tiene una etapa limitante, pues depende de la expresión de una proteína que une calcio llamada calbindina-D (CaBP-9k) [61]. TRPV6 y CaBP-9k están involucrados en el transporte de calcio activo en muchos tejidos, incluidos la placenta humana, donde se ha sugerido la importancia de este tipo de canales durante el embarazo pues existe una expresión temporal de estos que mantiene el F_{MF} para el desarrollo y el crecimiento del hueso fetal [62].

VI.C. CANALES DE CALCIO OPERADOS POR RESERVA

La función principal de los canales operados por reserva (referidos como SOC) es regular la concentración intracelular de calcio [63]. Así, el llenado de las reservas intracelulares de calcio genera una señal que induce la apertura de estos canales para lograr niveles normales de calcio intracelular [55]. Estos canales han sido divididos en bomba de calcio de la membrana plasmática dependiente de ATP e intercambiadores sodio/calcio.

VI.C.I. BOMBA DE CALCIO DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA DEPENDIENTE DE ATP

Los canales de membrana plasmática dependientes de ATP (referidos como PMCA) tienen un papel determinante en la salida de calcio intracelular al medio extracelular para la mantención de bajos niveles de calcio en el citoplasma [43, 64]. Existen al menos cuatro isoformas de canales PMCA, i.e., PMCA1, 2, 3 y 4. La expresión de estos canales es predominante en la membrana basolateral de la placenta humana [43].

Intercambiadores sodio/calcio. Los intercambiadores de sodio/calcio (canales NCX) cotransportan tres iones sodio por uno de calcio en sentido inverso (antiporte) a través de la membrana plasmática en diferentes tipos celulares [65]. Los canales NCX han sido caracterizados como de baja afinidad y alta capacidad de transporte de calcio, jugando un papel importante junto con los canales PMCA en mantener la homeostasis del calcio intracelular [44, 65]. Al menos tres isoformas de NCX han sido clonadas, i.e., NCX1, 2 y 3. La expresión de PMCA y NCX en el sincitiotrofoblasto y en cultivos diferenciados de trofoblasto desde placenta de término [46, 58, 66] han sido involucradas en la mantención de los niveles de calcio intracelular. Recientemente se ha propuesto que TRPV6, PMCA, NCX1 y CaBP-9k en la placenta tendrían un papel en el transporte de calcio a través de la placenta durante el embarazo [67-69].

VII. REGULACIÓN DEL TRASPORTE DE CALCIO EN LA PLACENTA HUMANA

Si bien los transportadores de calcio expresados en la placenta son modulados por D-glucosa, adenosina, óxido nítrico y colesterol en otros tipos celulares [70-73], no existe información disponible en la literatura que muestre regulación del transporte de calcio por estas moléculas en tejido placentario humano. Sin embargo, vitamina D ha sido propuesto como un regulador efectivo del transporte de calcio (Tabla 1) puesto que se ha observado una correlación entre los niveles de PMCA3 y los niveles de vitamina D en la madre [49]. Estos resultados se complementan con otros estudios en los que se sugiere que vitamina D aumenta la actividad de transporte PMCA debido a una activación de CaBP-9k [48]. Asimismo, la vitamina D aumenta la actividad de CaBP-28k, llevando a un aumento en el transporte de calcio vía TRPV5/TRPV6 [50]. Es interesante destacar que cuando se alcanza el mayor pico de secreción de gonadotropina coriónica humana por el sincitiotrofoblasto [74], se observa un aumento paralelo en el transporte de calcio en estas células [58]. Así, es posible que esta hormona participe de la regulación del transporte transplacentario de calcio en la placenta humana.

VIII. CALCIO EN EMBARAZOS CON PATOLOGÍAS

En mujeres con bajos niveles de calcio antes y durante el embarazo, hay una pérdida de calcio a partir de los huesos con el crecimiento fetal debido a las necesidades de este último para la calcificación de su propio esqueleto [75]. En cambio, en las mujeres con niveles de calcio normales antes y durante el embarazo este fenómeno no es un problema, puesto que existen mecanismos de compensación cuyo fin es proporcionar los requerimientos de calcio al feto sin alterar el equilibrio de calcio de la madre. Las mujeres con baja ingesta de calcio antes y/o durante el embarazo y la lactancia están en mayor riesgo de desarrollar osteoporosis en el futuro (para revisiones sobre este tema ver [76, 77]). En general, una adecuada nutrición antes de la gestación y un buen asesoramiento acerca de la dieta y el seguimiento durante el embarazo y la lactancia, son condiciones determinantes con el fin de disminuir complicaciones que se manifiesten como una enfermedad de la madre con consecuencias en la vida adulta de su descendencia [78].

TABLA 2. TRANSPORTE DE CALCIO EN PLACENTA HUMANA EN PATOLOGÍAS DEL EMBARAZO.

Patología	Alteraciones	Mecanismo propuesto	Otras observaciones	Referencias
Preeclampsia	El transporte de calcio en sincitiotrofoblasto es menos eficiente comparado con embarazos normales.	Falta de ATP y exceso de estrés oxidativo debido a una disminución en la expresión de las proteínas transportadoras de calcio (TRPV5, TRPV6, CaBP-9K, CaBP-28K, RyR, IP3R).	La expresión de PMCA y ATP sintasa están disminuidos en preeclampsia.	[79]
	El calcio urinario y la tasa calcio/creatinina están disminuidos en mujeres con preeclampsia.	–	–	[80]
	Los canales transportadores de calcio están aumentados en la placenta.	Aumento de la expresión de TRPV6 y PMCA1, y disminución de la expresión de NCX3 y NCX1 en cortes de placentas.	Las alteraciones del metabolismo del calcio en sincitiotrofoblasto resultan del estrés por hipoxia.	[68]
Diabetes	El transporte de calcio dependiente de ATP en la membrana basal del sincitiotrofoblasto no está alterado en diabetes mellitus gestacional, pero está aumentado en diabetes mellitus dependiente de insulina.	La diabetes mellitus gestacional no afecta la expresión de la bomba de calcio dependiente de ATP en la membrana basal del sincitiotrofoblasto.	–	[81]
	La diabetes mellitus gestacional o la diabetes pregestacional están asociadas con alteraciones en la contractibilidad uterina.	La expresión y/o actividad del canal de calcio tipo L está disminuido debido a alteraciones en el patrón de glicosilación.	El útero de madres con diabetes mellitus presenta una menor respuesta contráctil al ser estimulado con oxitocina.	[82]
RCIU	El transporte de calcio aumenta en la membrana basal de la placenta.	La actividad de la bomba de calcio dependiente de ATP está aumentada mientras que la abundancia de la proteína está disminuida.	–	[57]
Deficiencia de vitamina D	Recién nacidos de madres con deficiencia de vitamina D presentan menores niveles plasmáticos de vitamina D y niveles plasmáticos de calcio.	–	Mayor nivel de fósforo y fosfatasa alcalina plasmática en recién nacidos de madres con factores de riesgo para deficiencia de vitamina D.	[81]
	Mayor tasa de preeclampsia, parto prematuro, vaginosis bacteriana y diabetes mellitus gestacional en mujeres con niveles bajos de vitamina D.	–	La deficiencia de vitamina D en la madre correlaciona con bajo peso al nacimiento y alteraciones en la mineralización del hueso en los recién nacidos.	[84-86]

TRPV5, canal de calcio vaniloide relacionados a receptores de potencial transitorio tipo 5; TRPV6, TRPV tipo 6; CaBP-9K, proteína unidora de calcio (calbindina) D de 9kDa; CaBP-28K, CaBP D de 28kDa; RyR, receptor de rianodina; IP3R, canal receptor inositol trifosfato; PMCA, canales de membrana plasmática dependientes de ATP; PMCA1, PMCA tipo 1; NCX1, intercambiador de sodio/calcio tipo 1; NCX3, NCX tipo 3; . –, no informado.

VIII.A. PREECLAMPSIA

La preeclampsia (PE) es un factor principal de morbilidad y mortalidad perinatal y materna [87]. La PE se considera un trastorno multisistémico y los elementos que intervienen en la patogénesis siguen siendo desconocidos [87]. Esta patología pareciera ser causada por alteraciones en la placentación y sería el resultado de una diferenciación anormal de los trofoblastos vellosos, lo cual conduce a una remodelación anómala de las arterias espirales [88]. El estrés oxidativo, resultante de la remodelación anormal de estas arterias, es un factor determinante en PE. Esta condición lleva a la generación por parte del tejido placentario de diversos factores, tales como citoquinas inflamatorias, desechos apoptóticos y factores anti-angiogénicos [89]. Estos factores alteran el estado metabólico endotelial, la integridad mitocondrial y la función vascular [90, 91]. Se ha informado de diversos ensayos aleatorios en relación con la eficacia de los diversos métodos para reducir la incidencia y gravedad de la PE [87]. Estos ensayos incluyen la suplementación con calcio de las mujeres embarazadas que cursan con PE, mostrando un mínimo [17] o ningún beneficio. También se ha descrito una serie de cambios en la homeostasis del calcio materno relacionados con la actividad física, tales como baja excreción urinaria de calcio y bajo nivel circulante de vitamina D activa [51, 92]. Estudios epidemiológicos sugieren una correlación inversa entre la captación de calcio dependiendo de la dieta y la aparición de los trastornos hipertensivos del embarazo en diferentes poblaciones [93]. Más aun, el suplemento de calcio reduce el riesgo de PE en los embarazos de alto riesgo, así como en mujeres con una dieta basal de baja captación de calcio [94].

VIII.B. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)

La DMG es una enfermedad caracterizada por una intolerancia a la glucosa que conduce a la hiperglucemia materna, diagnosticada por primera vez durante el embarazo [95]. Se caracteriza por asociarse con resistencia a la insulina y dislipidemia. Cabe destacar que todos los embarazos normales cursan con un grado de resistencia a la insulina e hiperglucemia materna [96]. Este fenómeno se explica por la necesidad del suministro de D-glucosa adecuado al feto. Cuando el páncreas materno no puede compensar este fenómeno, aumenta la secreción de insulina y la DMG se manifiesta. Entre las principales alteraciones del desarrollo fetal y complicaciones perinatales asociadas con la DMG, se incluye la macrosomía [97]. Esta modificación se deriva de un aumento patológico de la cantidad de D-glucosa disponible para el feto [98-100]. Poco se conoce acerca de la relación entre calcio y DMG. Se ha descrito que el transporte de calcio no se altera en los embarazos con DMG, aunque en embarazos en mujeres con diabetes pregestacional que son dependientes de insulina, el nivel de calcio aumenta en un 54% [81]. Además, DMG y diabetes pregestacional han sido correlacionadas con el deterioro de la contractilidad uterina y, por tanto, una tasa mayor de cesárea. Este fenómeno podría explicarse por una disminución en la

expresión y/o actividad de los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L en la placenta [82].

VIII.C. RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)

La manifestación de RCIU en conjunto con PE es otra enfermedad específica del embarazo, y es una causa común de alta mortalidad y morbilidad materna y perinatal [101, 87]. RCIU es diagnosticado al estimar que el feto es demasiado pequeño para su edad gestacional. Se ha sugerido que el percentil 10 es el punto de corte para RCIU [102]. La evidencia señala que esta enfermedad es causada por una implantación anormal de la placenta [103]. Esta placentación anormal implica una perfusión reducida, dando lugar a lesión por isquemia/reperfusión a la placenta [74]. Aunque ya se conoce que la incidencia de hipocalcemia neonatal aumenta con la RCIU [104], solo un estudio sugiere una conexión entre el metabolismo de calcio y el RCIU. Sin embargo, en este último los autores concluyen que existe un aumento del transporte de calcio en la membrana basal de la placenta y lo atribuyen a un mecanismo compensatorio y no como causa de la hipocalcemia observada en RCIU [81].

IX. COMENTARIOS GENERALES

El desarrollo del feto depende de la condición fisiológica de la madre. Los nutrientes, incluidos calcio y otros minerales, así como el oxígeno, son aportados por la madre a través de la placenta, particularmente el sincitiotrofoblasto y la lámina de células endoteliales de la microcirculación placentaria. El nivel de calcio en la madre es un factor determinante en la oferta de calcio al feto para su desarrollo normal. Una etapa determinante en este último fenómeno es la capacidad de este tejido de transportar, y así regular, el calcio desde la madre al feto y desde el feto a la madre. El flujo vectorial de calcio desde la madre al feto es mayor que el flujo desde el feto a la madre, lo cual determina que en la circulación fetal el nivel de calcio sea mayor al observado en la circulación de la madre. En efecto, la concentración de calcio en el espacio intracelular del sincitiotrofoblasto no alcanza más allá del 15% del calcio en la circulación fetal o materna. Esto se explica por la alta capacidad de transporte transcelular de calcio por estas células placentarias. No hay estudios que demuestren regulación de la expresión ni de la actividad de transporte de calcio por los pocos canales transportadores de este ion identificados en la placenta humana. El papel de estos canales transportadores de calcio en patologías del embarazo, tales como PE, DMG y RCIU, no es claro en la literatura. En esta revisión queda de manifiesto la escasa información disponible acerca de los mecanismos de transporte de calcio a través de la placenta. Así, es preocupante el desconocimiento que se tiene acerca de los potenciales mecanismos de regulación del transporte transplacentario de calcio en la gestación humana. Estos mecanismos deben ser clarificados con el fin de generar

nuevas aproximaciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades del embarazo asociadas con alteraciones en el metabolismo del calcio, así como también el comprender mecanismos de regulación de este fenómeno de transporte para el bienestar del feto en desarrollo.

Debido a que la vida intrauterina y la exposición del feto en desarrollo a un ambiente intrauterino adverso puede ser determinante en la programación de enfermedades del adulto (hipótesis de 'programación fetal' o hipótesis de Barker) [105] se propone que un mejor conocimiento de los procesos fisiológicos y fisiopatológicos del metabolismo y transporte de calcio en la placenta humana es determinante en este fenómeno [74]. Aun más, el desarrollo fetal también parece depender de las condiciones de salud en la que la madre se encuentre al momento de embarazarse, y no solamente de las condiciones de salud durante el embarazo. El cuidado de la salud antes de la concepción puede ser determinante en el desarrollo fetal humano, especialmente en las etapas tempranas (primeras semanas) del desarrollo.

X. AGRADECIMIENTOS

Apoyado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT 1110977, 11110059, 3130583), Chile; Programa de Investigación Interdisciplinario (PIA) de la Comisión Nacional de Investigación en Ciencia y Tecnología (CONICYT) (Anillos ACT-73); Becas de Apoyo a Tesis de CONICYT (AT-24120944, AT-24120940), Chile. Los autores agradecen a Romy Orellana, Amparo Pacheco y Ninoska Muñoz del Laboratorio de Fisiología Celular y Molecular (CMPL) de la División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, por su excelente asistencia técnica y secretarial, y al personal del Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile por el suministro de las placentas. E Guzmán-Gutiérrez, P Arroyo y T Sáez tienen beca de doctorado CONICYT (Chile). P Arroyo y R Salsoso cuentan con beca de doctorado de la Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. F Pardo, A Leiva y MC Vázquez son postdoctorados de CONICYT PIA Anillos ACT73.

XI. BIBLIOGRAFÍA CITADA

- [1] Emkey RD, Emkey GR. Calcium metabolism and correcting calcium deficiencies. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2012 (41): 527-556.
- [2] Robinson NR, Sibley CP, Mughal MZ, Boyd RD. Fetal control of calcium transport across the rat placenta. *Pediatr. Res.* 1989 (26): 109-115.
- [3] Aloia JF, Chen DG, Yeh JK, Chen H. Serum vitamin D metabolites and intestinal calcium absorption efficiency in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010 (92): 835-840.

[4] Hunt CD, Johnson LK. Calcium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007 (86): 1054-1063.

[5] Kovacs CS. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: insights from animal models and clinical studies. *Annu. Rev. Nutr.* 2012 (32): 97-123.

[6] Christakos S. Mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on intestinal calcium absorption. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012 (13): 39-44.

[7] Peng JB, Chen XZ, Berger UV, Vassilev PM, Tsukaguchi H, Brown EM, Hediger MA. Molecular cloning and characterization of a channel-like transporter mediating intestinal calcium absorption. *J. Biol. Chem.* 1999 (274): 22739-22746.

[8] Suzuki Y, Kovacs CS, Takanaga H, Peng JB, Landowski CP, Hediger MA. Calcium channel TRPV6 is involved in murine maternal-fetal calcium transport. *J. Bone. Miner. Res.* 2008 (23): 1249-1256.

[9] Suzuki Y, Landowski CP, Hediger MA. Mechanisms and regulation of epithelial Ca²⁺ absorption in health and disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2008 (70): 257-271.

[10] Kriebitzsch C, Verlinden L, Eelen G, Tan BK, Van Camp M, Bouillon R, Verstuyf A. The impact of 1,25(OH)₂D₃ and its structural analogs on gene expression in cancer cells, a microarray approach. *Anticancer. Res.* 2009 (29): 3471-3483.

[11] Bouillon R, Van Cromphaut S, Carmeliet G. Intestinal calcium absorption: Molecular vitamin D mediated mechanisms. *J. Cell Biochem.* 2003 (88): 332-339.

[12] Kovacs CS. Bone metabolism in the fetus and neonate. *Pediatr. Nephrol.* 2013. doi: 10.1007/s00467-013-2461-4.

[13] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 (96): 53-58.

[14] Tinel H, Denker HW, Thie M. Calcium influx in human uterine epithelial RL95-2 cells triggers adhesiveness for trophoblast-like cells. Model studies on signalling events during embryo implantation. *Mol. Hum. Reprod.* 2000 (6): 1119-1130.

[15] Hacker AN, Fung EB, King JC. Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs. *Nutr. Rev.* 2012 (70): 397-409.

- [16] Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF, Vieira NE. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995 (61): 514-523.
- [17] Trotter M, Hixon BB. Sequential changes in weight, density, and percentage ash weight of human skeletons from an early fetal period through old age. *Anat. Rec.* 1974 (179): 1-18.
- [18] Imdad A, Jabeen A, Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health.* 2011 (11): S3-S18.
- [19] Seely EW, Wood RJ, Brown EM, Graves SW. Lower serum ionized calcium and abnormal calciotropic hormone levels in preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992 (74): 1436-1440.
- [20] Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2011 (40): 795-826.
- [21] Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam born children and their development cohort. *Br. J. Nutr.* 2010 (104): 108-117.
- [22] Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, Swaminathan R, Cooper C, Godfrey K. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J. Bone Miner. Res.* 2010 (25): 14-19.
- [23] Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006 (91): 906-912.
- [24] Kobayashi A, Kawai S, Obe Y, Nagashima Y. Effects of dietary lactose and lactase preparation on the intestinal absorption of calcium and magnesium in normal infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 1975 (28): 681-683.
- [25] Ghishan FK, Parker P, Nichols S, Hoyumpa A. Kinetics of intestinal calcium transport during maturation in rats. *Pediatr. Res.* 1984 (18): 235-239.
- [26] Robinson NJ, Wareing M, Hudson NK, Blankley RT, Baker PN, Aplin JD, Crocker IP. Oxygen and the liberation of placental factors responsible for vascular compromise. *Lab. Invest.* 2008 (88): 293-305.
- [27] Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr. Rev.* 1997 (18): 832-872.

[28] Olausson H, Goldberg GR, Laskey MA, Schoenmakers I, Jarjou LM, Prentice A. Calcium economy in human pregnancy and lactation. *Nutr. Res. Rev.* 2012 (25): 40-67.

[29] Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, Ranz J, Ho M. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N. Engl. J. Med.* 1997 (337): 523-528.

[30] Sobrevia L, Guzmán-Gutiérrez E, Westermeier F, Salomón C, Arroyo P, Palacios E, Bugueño K, Santos M, Díez de Medina C, González M, Escudero C, Salsoso R, Mate A, Vásquez CM, Pardo F, Leiva A. Fetoplacental vascular pathophysiology in preeclampsia. In: *Recent Research Developments in Physiology* (SG Pandalai, Ed). Research Signpost, India. Vol. 5, Chapter 7, pp 105-158, 2012.

[31] Kalkwarf HJ. Hormonal and dietary regulation of changes in bone density during lactation and after weaning in women. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 1999 (4): 319-329.

[32] Ozil JP, Banrezes B, Tóth S, Pan H, Schultz RM. Ca²⁺ oscillatory pattern in fertilized mouse eggs affects gene expression and development to term. *Dev. Biol.* 2006 (300): 534-544.

[33] Taparia S, Fleet JC, Peng JB, Wang XD, Wood RJ. 1,25-Dihydroxyvitamin D and 25-hydroxyvitamin D-mediated regulation of TRPV6 mRNA expression in Caco-2 cells. *Eur. J. Nutr.* 2006 (45): 196-204.

[34] Vahdat M, Kashanian M, Sariri E, Mehdinia M. Evaluation of the value of calcium to creatinine ratio for predicting of pre-eclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2012 (25): 2793-2794.

[35] Li HY, Shen JT, Chang SP, Hsu WL, Sung YJ. Calcitonin promotes outgrowth of trophoblast cells on endometrial epithelial cells: involvement of calcium mobilization and protein kinase C activation. *Placenta.* 2008 (29): 20-29.

[36] Dubois AM, Santais MC, Foussard C, Dubois F, Ruff F, Taurelle R, Parrot JL. Blood histamine and plasma histaminase level during human pregnancy. *Agents Actions.* 1977 (7): 112.

[37] Liu Z, Kilburn BA, Leach RE, Romero R, Paria BC, Armant DR. Histamine enhances cytotrophoblast invasion by inducing intracellular calcium transients through the histamine type-1 receptor. *Mol. Reprod. Dev.* 2004 (68): 345-353.

[38] Nicola C, Timoshenko AV, Dixon SJ, Lala PK, Chakraborty C. EP1 receptor-mediated migration of the first trimester human extravillous trophoblast: the role of intracellular calcium and calpain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 (90): 4736-4746.

[39] Nicola C, Chirpac A, Lala PK, Chakraborty C. Roles of Rho guanosine 5'-triphosphatase A, Rho kinases, and extracellular signal regulated kinase (1/2) in prostaglandin E2-mediated

migration of first-trimester human extravillous trophoblast. *Endocrinology*. 2008 (149): 1243-1251.

[40] Nicola C, Lala PK, Chakraborty C. Prostaglandin E2-mediated migration of human trophoblast requires RAC1 and CDC42. *Biol. Reprod.* 2008 (78): 976-982.

[41] Baczyk D, Kingdom JC, Uhlén P. Calcium signaling in placenta. *Cell Calcium*. 2011 (49): 350-356.

[42] Husain SM, Mughal MZ. Mineral transport across the placenta. *Arch. Dis. Child.* 1992 (67): 874-878.

[43] Marín R, Riquelme G, Godoy V, Díaz P, Abad C, Caires R, Proverbio T, Piñero S, Proverbio F. Functional and structural demonstration of the presence of Ca-ATPase (PMCA) in both microvillous and basal plasma membranes from syncytiotrophoblast of human term placenta. *Placenta*. 2008 (29): 671-679.

[44] Belkacemi L, Bédard I, Simoneau L, Lafond J. Calcium channels, transporters and exchangers in placenta: a review. *Cell Calcium*. 2005 (37): 1-8.

[45] Kellett GL. Alternative perspective on intestinal calcium absorption: proposed complementary actions of Ca(v)1.3 and TRPV6. *Nutr. Rev.* 2011 (69): 347-370.

[46] Moreau R, Simoneau L, Lafond J. Calcium fluxes in human trophoblast (BeWo) cells: calcium channels, calcium-ATPase, and sodium-calcium exchanger expression. *Mol. Reprod. Dev.* 2003 (64): 189-198.

[47] Strid H, Bucht E, Jansson T, Wennergren M, Powell TL. ATP dependent Ca²⁺ transport across basal membrane of human syncytiotrophoblast in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction or diabetes. *Placenta*. 2003 (24): 445-452.

[48] Sprekeler N, Kowalewski MP, Boos A. TRPV6 and Calbindin-D9k-expression and localization in the bovine uterus and placenta during pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012 (10): 66. doi: 10.1186/1477-7827-10-66.

[49] Martin R, Harvey NC, Crozier SR, Poole JR, Javaid MK, Dennison EM, Inskip HM, Hanson M, Godfrey KM, Cooper C, Lewis R; SWS Study Group. Placental calcium transporter (PMCA3) gene expression predicts intrauterine bone mineral accrual. *Bone*. 2007 (40): 1203-1208.

[50] Hoenderop JG, van der Kemp AW, Hartog A, van de Graaf SF, van Os CH, Willems PH, Bindels RJ. Molecular identification of the apical Ca²⁺ channel in 1, 25-dihydroxyvitamin D3-responsive epithelia. *J. Biol. Chem.* 1999 (274): 8375-8378.

[51] Halhali A, Tovar AR, Torres N, Bourges H, Garabedian M, Larrea F. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 (85): 1828-1833.

[52] Lafond J, Goyer-O'Reilly I, Laramée M, Simoneau L. Hormonal regulation and implication of cell signaling in calcium transfer by placenta. *Endocrine.* 2001 (14): 285-94.

[53] Wang J, Mayernik L, Armant DR. Integrin signaling regulates blastocyst adhesion to fibronectin at implantation: intracellular calcium transients and vesicle trafficking in primary trophoblast cells. *Dev. Biol.* 2002 (245): 270-279.

[54] Cemerikic B, Zamah R, Ahmed MS. Identification of L-type calcium channels associated with kappa opioid receptors in human placenta. *J. Mol. Neurosci.* 1998 (10): 261-272.

[55] Perez-Reyes E. Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels. *Physiol. Rev.* 2003 (83): 117-161.

[56] Clapham DE, Runnels LW, Strübing C. The TRP ion channel family. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001 (2): 387-396.

[57] Hoenderop JG, Vennekens R, Müller D, Prenen J, Droogmans G, Bindels RJ, Nilius B. Function and expression of the epithelial Ca²⁺ channel family: comparison of mammalian ECaC1 and 2. *J. Physiol.* 2001 (537): 747-761.

[58] Moreau R, Daoud G, Bernatchez R, Simoneau L, Masse A, Lafond J. Calcium uptake and calcium transporter expression by trophoblast cells from human term placenta. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002 (1564): 325-332.

[59] Stumpf T, Zhang Q, Hirnet D, Lewandrowski U, Sickmann A, Wissenbach U, Dörr J, Lohr C, Deitmer JW, Fecher-Trost C. The human TRPV6 channel protein is associated with cyclophilin B in human placenta. *J. Biol. Chem.* 2008 (283): 18086-18098.

[60] Bernucci L, Henríquez M, Díaz P, Riquelme G. Diverse calcium channel types are present in the human placental syncytiotrophoblast basal membrane. *Placenta.* 2006 (27): 1082-1095.

[61] Dilworth MR, Kusinski LC, Cowley E, Ward BS, Husain SM, Constância M, Sibley CP, Glazier JD. Placental-specific Igf2 knockout mice exhibit hypocalcemia and adaptive changes in placental calcium transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010 (107): 3894-3899.

[62] Specker BL, Vieira NE, O'Brien KO, Ho ML, Heubi JE, Abrams SA, Yergey AL. Calcium kinetics in lactating women with low and high calcium intakes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994 (59): 593-599.

- [63] Gregory RB, Sykiotis D, Barritt GJ. Evidence that store-operated Ca^{2+} channels are more effective than intracellular messenger-activated non-selective cation channels in refilling rat hepatocyte intracellular Ca^{2+} stores. *Cell Calcium*. 2003 (34): 241-251.
- [64] Yang H, Kim TH, An BS, Choi KC, Lee HH, Kim JM, Jeung EB. Differential expression of calcium transport channels in placenta primary cells and tissues derived from preeclamptic placenta. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2013 (3679): 21-30.
- [65] Blaustein MP, Lederer WJ. Sodium/calcium exchange: its physiological implications. *Physiol. Rev*. 1999 (79): 763-854.
- [66] Moreau R, Hamel A, Daoud G, Simoneau L, Lafond J. Expression of calcium channels along the differentiation of cultured trophoblast cells from human term placenta. *Biol. Reprod*. 2002 (67): 1473-1479.
- [67] Koo TH, Yang H, An BS, Choi KC, Hyun SH, Jeung EB. Calcium transport genes are differently regulated in maternal and fetal placenta in the knockout mice of calbindin-D(9k) and -D(28k). *Mol. Reprod. Dev*. 2012 (79): 346-355.
- [68] Yamakage M, Namiki A. Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review. *Can. J. Anaesth*. 2002 (49): 151-164.
- [69] Yang H, Choi KC, Jung EM, An BS, Hyun SH, Jeung EB. Expression and regulation of sodium/calcium exchangers, NCX and NCKX, in reproductive tissues: do they play a critical role in calcium transport for reproduction and development? *Adv. Exp. Med. Biol*. 2013 (961): 109-121.
- [70] Aoki Y, Yamada E, Endoh T, Suzuki T. Multiple actions of extracellular ATP and adenosine on calcium currents mediated by various purinoceptors in neurons of nucleus tractus solitarius. *Neurosci. Res*. 2004 (50): 245-255.
- [71] Balkanci ZD, Pehlivanoğlu B, Bayrak S, Karabulut I, Karaismailoğlu S, Erdem A. The effect of hypercholesterolemia on carbachol-induced contractions of the detrusor smooth muscle in rats: increased role of L-type Ca^{2+} channels. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol*. 2012 (385): 1141-1148.
- [72] Gronda CM, Rossi JP, Gagliardino JJ. Effect of different insulin secretagogues and blocking agents on islet cell Ca^{2+} -ATPase activity. *Biochim. Biophys. Acta*. 1988 (943): 183-189.
- [73] Holton M, Mohamed TM, Oceandy D, Wang W, Lamas S, Emerson M, Neyses L, Armesilla AL. Endothelial nitric oxide synthase activity is inhibited by the plasma membrane calcium ATPase in human endothelial cells. *Cardiovasc. Res*. 2010 (87): 440-448.

[74] Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol. Reprod.* 2003 (69): 1-7.

[75] James WPT. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. *Nutr. Rev.* 2008 (66): S213-S217.

[76] Heringhausen J, Montgomery KS. Continuing education module-maternal calcium intake and metabolism during pregnancy and lactation. *J. Perinat. Educ. Winter.* 2005 (14): 52-57.

[77] Prentice A. Calcium in pregnancy and lactation. *Annu. Rev. Nutr.* 2000 (20): 249-272.

[78] Barger MK. Maternal nutrition and perinatal outcomes. *J. Midwifery. Womens. Health.* 2010 (55): 502-511.

[79] Haché S, Takser L, LeBellego F, Weiler H, Leduc L, Forest JC, Giguère Y, Masse A, Barbeau B, Lafond J. Alteration of calcium homeostasis in primary preeclamptic syncytiotrophoblasts: effect on calcium exchange in placenta. *J. Cell. Mol. Med.* 2011 (15): 654-667.

[80] Uusi-Rasi K, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ. Calcium intake in health maintenance, a systematic review. *Food. Nutr. Res.* 2013. doi: 10.3402/fnr.v57i0.21082.

[81] Stinnett HK, Stewart JR, Ecay TW, Pyles RA, Herbert JF, Thompson MB. Placental development and expression of calcium transporting proteins in the extraembryonic membranes of a placentotrophic lizard. *J. Morphol.* 2012 (273): 347-359.

[82] Al-Qahtani S, Heath A, Quenby S, Dawood F, Floyd R, Burdyga T, Wray S. Diabetes is associated with impairment of uterine contractility and high caesarean section rate. *Diabetologia.* 2012 (55): 489-498.

[83] Aly YF, El Koumi MA, Abd El Rahman RN. Impact of maternal vitamin D status during pregnancy on the prevalence of neonatal vitamin D deficiency. *Pediatr. Rep.* 2013 (5): e6.

[84] Grundmann M, von Versen-Höyneck F. Vitamin D - roles in women's reproductive health? *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2011 (9): 146. doi: 10.1186/1477-7827-9-146.

[85] Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Posonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy: from pre-conception to birth. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010 (54): 1092-1102.

[86] Shah MD, Shah SR. Nutrient deficiencies in the premature infant. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2009 (56): 1069-1083.

- [87] Shina JS, Choib MY, Longtineb MS, Nelsonb DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta*. 2010 (31): 1027-1034.
- [88] Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008 (51): 970-975
- [89] Putney JW Jr. Capacitative calcium entry revisited. *Cell Calcium*. 1990 (11): 611-624.
- [90] Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet. Gynecol*. 2002 (99): 490-496.
- [91] Sobrevia L, Casanello P. Placenta function. In: *Obstetricia* (Pérez-Sánchez A, Donoso-Siña E. Eds). Mediterráneo, Santiago, Chile. (Spanish) Chapter 7, pp 136-176, 2011.
- [92] Seely EW, Brown EM, DeMaggio DM, Weldon DK, Graves SW. A prospective study of calcitropic hormones in pregnancy and post partum: reciprocal changes in serum intact parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1997 (176): 214-217.
- [93] Hofmeyr GJ, Duley L, Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *Br. J. Obstet. Gynecol*. 2007 (114): 933-943.
- [94] Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007 (369): 1791-1798.
- [95] American Diabetes Association, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013 (36): S67-S74.
- [96] Sobrevia L, Abarzua F, Nien JK, Salomon C, Westermeier F, Puebla C, Cifuentes F, Guzmán-Gutiérrez E, Leiva A, Casanello P. Review: Differential placental macrovascular and microvascular endothelial dysfunction in gestational diabetes. *Placenta*. 2011 (32): S159-S164.
- [97] Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr. Clin. North. Am*. 2004 (51): 619-637.
- [98] Desoye GS, Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care*. 2007 (30): S120-S126.
- [99] Greene MF, Solomon CG. Gestational diabetes mellitus - time to treat. *N. Engl. J. Med*. 2005 (352): 2544-2546.
- [101] Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*. 2009 (30): S38-S42.

[102] American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine Growth Restriction. *ACOG Practice Bulletin*. 2000 (12).

[103] Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006 (195): 40-49.

[104] Oh W. Considerations in neonates with intrauterine growth retardation. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1977 (20): 991-1003.

[105] Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J. Am. Coll. Nutr.* 2004 (23): 588S-595S.

[106] Guzmán-Gutiérrez E, Arroyo P, Salsoso R, Fuenzalida B, Sáez T, Pardo F, Leiva A, Sobrevia, L. Role of insulin and adenosine in the human placenta microvascular and macrovascular endothelial cell dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Microcirculation* 2013. (In Press).

[100] Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005 (365): 785-799.

PROGRAMACIÓN FETAL Y MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS

Dr. Carlos José Pirola

pirola.carlos@lanari.fmed.uba.ar

- *Director del Instituto de Investigaciones Médicas IDIM-CONICET*
- *Jefe del Departamento de Genética y Biología Molecular de Enfermedades Complejas*

Dra. Silvia Sookoian

sookoian.silvia@lanari.fmed.uba.ar

- *Jefe del Departamento de Hepatología Clínica y Molecular. IDIM- CONICET
Combatiente de Malvinas 3150
CABA (1427)
Buenos Aires. Argentina
TE: 54-11-45148701 int 167*

RESUMEN

En este capítulo revisamos los conceptos relacionados con el origen fetal de las enfermedades crónicas del adulto, en este caso en particular, las enfermedades que integran lo que se conoce como síndrome metabólico o de resistencia a la insulina. Las principales son la diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa, la hipertensión arterial, la obesidad central o abdominal, las dislipidemias como el aumento de los niveles de triglicéridos o disminución de HDL-colesterol en plasma y otras que se han sumado recientemente, como la enfermedad grasa del hígado. Estas enfermedades se caracterizan por un desenlace común: la enfermedad cardiovascular, principal causa de muerte en el mundo entero.

Se ha postulado desde hace ya varias décadas que estas enfermedades altamente prevalentes, podrían tener su origen en lo que se conoce como “programación metabólica fetal”. Este concepto surgió de observaciones epidemiológicas sobre individuos adultos que desarrollaron hipertensión arterial o diabetes tipo 2 de niños y que nacieron con bajo peso. Cuando se realizaron estos estudios no se conocía exactamente el mecanismo mediante el cual los cambios metabólicos que acontecían en la vida fetal o intrauterina podrían impactar de manera tan contundente en la vida adulta. Sin embargo, se postuló que cambios en el metabolismo de feto, como por ejemplo producto de un ambiente intrauterino de restricción proteica, implicaban “marcas” en los tejidos

que conducían a una reprogramación de su estructura y fisiología. Más recientemente se demostró que estas “marcas” o cambios podrían estar explicados por cambios en el ADN del feto que no implicaran cambios en la secuencia de los genes. Estos cambios se conocen como cambios epigenéticos. Posteriormente se extendió este concepto a un ambiente intrauterino de sobreoferta de nutrientes, ya que neonatos macrosómicos también presentan riesgo elevado de sufrir estas enfermedades del adulto.

De este modo, explicaremos cómo estas marcas epigenéticas pueden desempeñar un papel crítico en el desarrollo de enfermedades del adulto, y revisaremos los conceptos básicos que permitan entender cómo operan dichos mecanismos.

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) se asocia con varios trastornos metabólicos, incluyendo principalmente a la resistencia a la insulina (RI) en varios tejidos. En efecto, la RI se considera como el enlace principal entre todos los trastornos clínicos agrupados en el SM [1], a saber, la diabetes tipo-2 (DT2), dislipidemias, obesidad central, la hipertensión arterial, los estados protrombóticos y pro-inflamatorios, la poliquistosis ovárica, y la enfermedad grasa del hígado de etiología no alcohólica (NAFLD, de su sigla en inglés). Desde la perspectiva de importancia clínica, el SM tiene dos características centrales: su prevalencia mundial, que está aumentando drásticamente, y su fuerte asociación con las enfermedades cardiovasculares.

Está ampliamente aceptado que la RI resulta de una compleja interacción entre los genes y el medio ambiente [2, 3]. Por ejemplo, los factores ambientales, tales como la disminución de la actividad física, el aumento de la disponibilidad de nutrientes y la sobrealimentación, desempeñan un papel importante en el desarrollo de trastornos metabólicos asociados con la RI, y también se reconocen ampliamente como responsables de la epidemia moderna de SM y sus fenotipos relacionados. Sin embargo, ni los factores ambientales ni los genes explican por sí mismos la fisiopatología de la RI y el SM. Esto es en parte debido al hecho de que los factores ambientales operan a diferentes niveles, y su influencia es aún más significativa en un terreno genéticamente predispuesto, aunque hasta ahora las variantes génicas asociadas a los diversos componentes del SM, sumadas, explican una porción muy pequeña de la variabilidad de cada fenotipo [2, 3]. Por lo tanto, es razonable especular que la interacción entre genes y medio ambiente es un modificador fuerte del estado RI, y esta interacción es modulada por mecanismos epigenéticos.

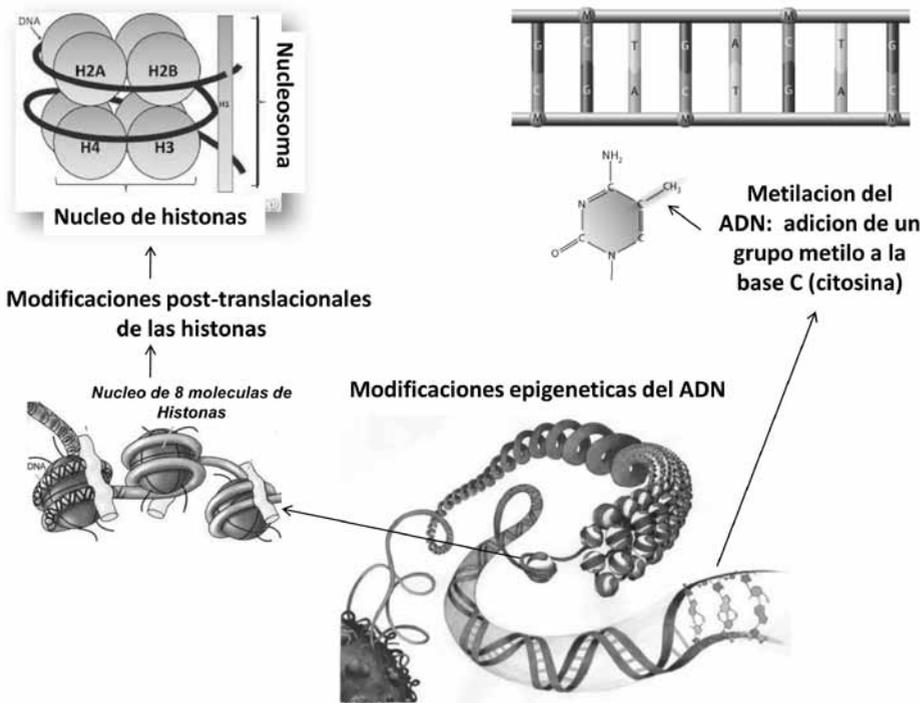
¿Por qué la epigenética es importante para entender la fisiopatología de la RI? No solo debido a la verosimilitud biológica, sino también porque las modificaciones epigenéticas regulan la transcripción génica, la organización de los cromosomas, y están a su vez, altamente influenciadas por los estímulos ambientales, incluyendo el estado nutricional. Además, los cambios epigenéticos son altamente dinámicos y pueden funcionar de una manera específica de tejido. De hecho, los factores epigenéticos se definen como toda modificación de la cromatina que altere la capacidad de un gen de expresarse independientemente de la secuencia del ADN.

II. ¿CUÁLES SON LOS CAMBIOS EPIGENÉTICOS MÁS CONOCIDOS?

Por ejemplo, la metilación de una citosina (C) en posición 5 (5-metilcitosina), en general cuando antecede a una guanosina (G) es una modificación epigenética muy común, aunque también se ha observado metilación de otros nucleótidos. Alrededor del 5% de las citosinas están metiladas, y casi el 50-60% de los genes tienen regiones muy ricas en estos cambios denominados islas "CpG" (Figura 1). Durante el desarrollo

fetal, así como en la vida adulta, algunas células somáticas normales (y también las células de cáncer) presentan cambios asociados a la metilación del ADN inducidos por los estímulos ambientales. También forman parte de las modificaciones epigenéticas los cambios en las histonas, que formando parte de los llamados nucleosomas, son las proteínas que recubren al ADN y están involucradas en la estructura más o menos compactada de la cromatina (Figura 1).

FIGURA 1. FUNCIÓN Y METILACIÓN DE LAS HISTONAS.



Una breve visión general acerca de las principales características de las modificaciones epigenéticas se muestra en la Tabla 1. Una revisión más exhaustiva puede encontrarse en la referencia [4].

TABLA 1. LAS MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS: UN BREVE RESUMEN.

Tipo de modificación epigenética	Principales resultados y el efecto
1. Metilación del ADN	Modula la transcripción de genes. <ul style="list-style-type: none"> • La metilación de las islas CpG de la región promotora se asocia sobre todo con el silenciamiento de la expresión génica. • La metilación de los dinucleótidos CpG localizadas en la secuencia codificante del gen está débilmente asociada con el silenciamiento de genes.
Metilación de las regiones ricas en CpG o islas CpG.	
Las regiones son por lo general de más de 500 pares de bases.	
Contenido de GC >55%	
Situado en las regiones promotoras y al final de la región 5'. Tipos de promotores: ricos y pobres en las islas CpG.	
Sitios metilados se distribuyen a nivel global en un 80% de las regiones CpGs.	
Las enzimas que intervienen en este proceso son metiltransferasas de ADN (DNMTs) Dnmt1, Dnmt3a, Dnmt3b, Dnmt2 y proteínas accesorias como Dnmt3L	
Estable en las células somáticas, pero modificable por factores ambientales.	
Los niveles de metilación pueden mostrar una gran heterogeneidad interindividual.	
Diferentes tejidos son capaces de mostrar las diferencias locales en la metilación del ADN.	
2. Modificaciones postraduccionales de las Histonas	
Modificaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Acetilación, metilación, ubiquitinación, y sumoylation de residuos de lisina. • La fosforilación de residuos de serina. • La metilación de argininas. • Modificaciones más frecuentes en las lisinas de la región N terminal de las histonas: la metilación de la histona H3 en Lys9 (H3-K9) o Lys27 (H3-K27): asociadas con el silenciamiento génico y la metilación o acetilación de la histona H3 en Lys4 (H3-K4) o acetilación de H3 en Lys27 (H3-K27): asociado activación transcripcional. 	<ul style="list-style-type: none"> • Implicada en la metilación de novo de ADN. • Acetilación de histonas: asociada con cromatina más abierta y la activación transcripcional. • La hipoacetilación de las histonas: asociado con la estructura de la cromatina condensada y la represión de la transcripción de genes.
Las enzimas implicadas en estos procesos: <ul style="list-style-type: none"> • Acetiltransferasas de histonas (HAT). • Deacetilasas de histonas (HDAC). • Metiltransferasas de histonas. • Metil-dominio de unión a proteína MECP2. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las HATs se pueden dividir en varias familias, incluyendo la PCAF / Gcn5, p300/CBP, MYST, SRC, TAFII250, HAT1, y las familias de ATF-2. • Las HDAC se clasifican en cuatro grupos (I-IV).

En este capítulo, revisaremos, de la manera más sencilla posible, el conocimiento actual acerca del papel de los factores epigenéticos durante la programación metabólica fetal y su papel en la modulación de las enfermedades del adulto relacionadas con el SM.

III. LA RI, LOS CAMBIOS EPIGENÉTICOS Y SU IMPACTO EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA

Un número creciente de evidencias apoya la idea de que las alteraciones epigenéticas, tal como la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, mediarían fenómenos tales como la impronta genómica, las cuales pueden contribuir también a la programación metabólica [5, 6]. Tal vez, la consecuencia más importante de la programación metabólica es la transmisión del fenotipo de la madre a la progenie, e incluso a través de las generaciones [5].

Esta observación tiene un impacto directo en la salud pública ya que los datos epidemiológicos indican que el deterioro del crecimiento intrauterino y se relacionan directamente con las alteraciones metabólicas y con los trastornos cardiovasculares del adulto [7 - 10].

El concepto de la programación metabólica fetal supone un cambio permanente del metabolismo de los recién nacidos expuestos a un entorno adverso intrauterino, el cual se sigue expresando a lo largo de su vida incluso sin el estímulo original. Si bien esta premisa ha sido bien documentada en roedores [5, 11] en los cuales una intervención dietaria en la preñez con dadores de grupos metilo o que participan en el metabolismo de los mismos (dietas ricas en metionina, colina, vitamina B12 o folato) pueden alterar el fenotipo de la progenie por modificación de la transcripción del gen *agouti*, cuya proteína inhibe la acción de la hormona melanocito estimulante alfa (α -MSH) sobre sus receptores MC1R y MC4R con una acción no sólo sobre el color del pelaje sino el balance energético [12], pocos estudios en humanos han examinado la interacción entre un efecto adverso en el ambiente dentro del útero y las modificaciones epigenéticas como un mecanismo potencial para explicar el desarrollo posterior de enfermedades relacionadas con el SM.

La observación más robusta sobre la influencia del medio ambiente prenatal en la metilación del ADN provino de los estudios epigenéticos que examinaron las personas que estuvieron expuestas a la hambruna durante la gestación, como la hambruna holandesa a finales de la Segunda Guerra Mundial, que afectó a la parte occidental de los Países Bajos 1944/45 [13]. Por ejemplo, Heijmans y colaboradores evaluaron a 60 individuos sometidos a dicha hambruna, y demostraron que aquellos que fueron expuestos prenatalmente a la hambruna holandesa tenían, 6 décadas más tarde, menor metilación del ADN en el gen que codifica para el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2 (del inglés, denominado IGF2), en comparación con la población no expuesta, incluidos hermanos del mismo sexo [14].

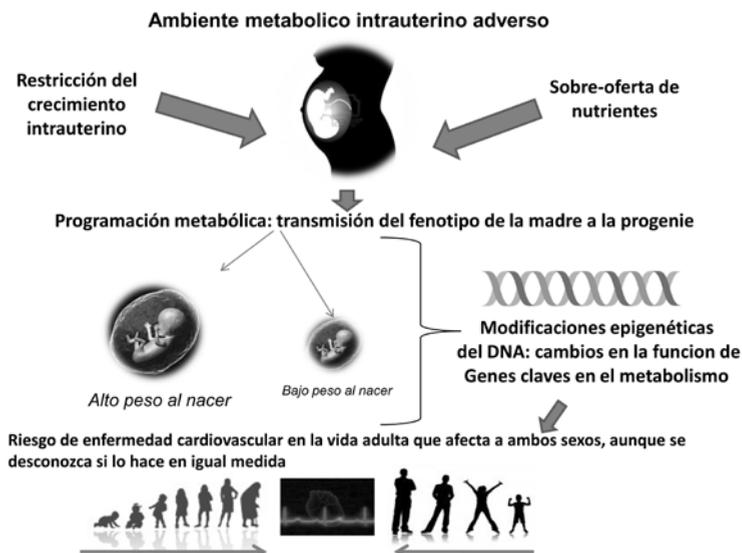
De hecho, Heijmans y su grupo mostraron que la exposición a la inanición durante el período periconcepcional se asoció con una metilación 5,2% menor en el promotor de IGF2 [14]. El gen IGF2 codifica para un miembro de factores de crecimiento relacionados con la familia de la insulina que están implicados en el desarrollo y el crecimiento.

Para explorar más a fondo las relaciones entre la carencia calórica prenatal (tan bajo como 500 kcal/día) y la metilación del ADN, Tobi y colaboradores estudiaron a una serie de familias mediante la exploración del estado de metilación en 15 genes candidatos implicados en enfermedades metabólicas y cardiovasculares [15,16]. Estos investigadores observaron que seis de dichos genes mostraron diferencias significativas en la metilación del ADN tras la exposición durante la hambruna periconcepcional, tales como el INSIGF, GNASAS, MEG3, IL10, LEP, y ABCA1 [15,16].

Del mismo modo, los niños que nacen ya sea con bajo peso al nacer [9] (pequeños para la edad gestacional, SGA) o grandes para la edad gestacional (LGA) [17] tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedades metabólicas y sus complicaciones [18, 19].

Esta asociación entre el peso al nacer y enfermedades crónicas también demuestra el concepto de la programación metabólica antes mencionado. De hecho, la evidencia epidemiológica sobre la relación entre el crecimiento fetal anormal y enfermedades del adulto ha sido replicada en todo el mundo [20, 21]. Dicho concepto ilustra la importancia de la nutrición en el útero, y sugiere la inducción de marcas epigenéticas capaces de reprogramar la maquinaria metabólica de la descendencia. Un resumen de estos conceptos se grafica en la Figura 2.

FIGURA 2. PROGRAMACIÓN METABÓLICA FETAL.



IV. ¿LA METILACIÓN DEL ADN Y LOS CAMBIOS EPIGENÉTICOS PUEDEN CONECTAR AMBOS EXTREMOS DEL CRECIMIENTO FETAL ANORMAL CON LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA?

Para responder a esta cuestión, en nuestro laboratorio hemos examinado el estado de metilación del ADN de genes maestros que controlan tanto el número de copias del ADN mitocondrial –como el TFAM– o la función mitocondrial, la termogénesis adaptativa, el metabolismo de la glucosa y la oxidación de grasas en el músculo y el tejido adiposo, y la gluconeogénesis en el hígado –como el gen denominado PPARGC1A– o la adipogénesis y la señalización de la insulina, tales como el gen PPARG, en el cordón umbilical de recién nacidos entre los extremos de crecimiento anormal del feto, a saber SGA y LGA [22]. También evaluamos la relación entre el estado de metilación del promotor de estos genes y las características de las madres [22].

Curiosamente, observamos una correlación positiva entre la metilación de uno de estos genes, el PPARGC1A y el índice de masa corporal (IMC), lo que sugiere un posible papel de la metilación en la programación metabólica del feto [22]. Además, un aspecto novedoso de nuestros resultados es la evaluación de las marcas de la epigenética en el ADN del cordón umbilical, el cual es un vínculo crucial entre la madre y el feto durante el embarazo [22]. Interesantemente en un estudio reciente, la placenta fetal muestra un grado importante de zonas parcialmente metiladas a lo largo de todo el genoma, zonas potencialmente modificables y fuertemente asociadas a cambios de la expresión génica [23].

La evidencia que muestra que el entorno materno altera el crecimiento del feto también sugiere el concepto de “efecto parental” que se define como el efecto sobre el fenotipo de la descendencia, que es determinado por el genotipo o el medio ambiente de los padres [24]. El ejemplo más claro de este concepto es la influencia del ambiente materno en el desarrollo de la adiposidad del feto, lo que demuestra que las madres con bajo peso tienen más probabilidades de dar a luz a bebés de bajo peso y mujeres con sobrepeso son más propensas a dar a luz a bebés más grandes como nuestro grupo y otros han demostrado [25, 26]. En nuestro caso, observamos que el IMC pre-gestacional de la madre está asociado con el peso de sus hijos, y los bebés de bajo peso al nacer tenían madres delgadas (IMC: $21,4 \pm 0,7$) y los bebés grandes para la edad gestacional tenían madres con sobrepeso (IMC: $26,7 \pm 1,4$), en comparación con los bebés con peso adecuado para la edad gestacional (IMC: $23,0 \pm 0,7$, $p < 0,003$) [22]. Además, el peso de los recién nacidos se puede predecir a partir del peso de los hermanos anteriores [22].

En este punto debe destacarse que alteraciones del ADN mitocondrial y su asociación a metilación del promotor del PPARGC1A pudieron replicarse en adolescentes y adultos con SM [27 - 29].

V. ¿CÓMO OPERARÍAN LOS FACTORES EPIGENÉTICOS EN LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA FETAL?

Gran cantidad de datos epidemiológicos mostraron que el crecimiento intrauterino y las alteraciones metabólicas y los trastornos cardiovasculares del adulto, incluyendo la enfermedad coronaria, la DT2 y la resistencia a la insulina, están fuertemente asociadas [10, 20, 30, 31].

En realidad, la primera exploración de una conexión entre la supuesta influencia del medio ambiente en la vida temprana y el riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta fue hecha por David Barker y sus colegas, quienes siguieron a una cohorte de 499 hombres y mujeres nacidos en Preston durante 1935-43 y observaron que los adultos que mostraron cifras mayores la presión arterial fueron aquellos que habían sido bebés pequeños con placentas grandes [32, 33].

Barker y Hales también proporcionaron la primera hipótesis para responder a la pregunta de cómo el peso al nacer y las enfermedades crónicas del adulto están conectados. Para ello propusieron que los fetos, para adaptarse a un suministro deficiente de nutrientes durante la vida intrauterina, producen cambios de su fisiología y de su metabolismo y, en consecuencia, formularon la “hipótesis del fenotipo ahorrativo” [7, 8]. Este concepto ya había sido enunciado en 1962 por el genetista James Neel en la forma del genotipo ahorrativo (*thrifty genotype*) para explicar el desarrollo de DT2 [34].

Por lo tanto, la idea acerca de que las modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN y las modificaciones covalentes de las histonas, que median fenómenos tales como impronta genómica –el mecanismo por el cual se inactiva uno de los alelos paternos expresándose sólo uno (el ejemplo extremo es la inactivación de regiones homólogas de uno de los cromosomas X en la mujer)– y la remodelación de la cromatina, surge como la explicación molecular más adecuada de la programación metabólica fetal.

VI. MEDIO AMBIENTE INTRAUTERINO Y PROGRAMACIÓN FETAL: LA DESNUTRICIÓN Y LA SOBRENUTRICIÓN: ¿COMPARTEN LAS MISMAS VÍAS BIOLÓGICAS?

Los primeros estudios epidemiológicos muestran que la desnutrición fetal durante la gestación se asoció con un aumento de la mortalidad debido a la enfermedad isquémica del corazón en la edad adulta y un mayor riesgo de padecer de enfermedades del grupo que el SM [31]. Curiosamente, un meta-análisis que incluyó catorce estudios y un total de 132.180 personas mostró que el bajo peso al nacer (<2.500 g) y también el alto peso al nacer (>4.000 g) se asociaron con un mayor riesgo de padecer DT2 en la adultez [10].

Sin embargo, si la programación fetal en un ambiente materno de obesidad involucra los mismos mecanismos que los de la desnutrición materna es aún desconocido.

Por lo tanto, nos preguntamos si los procesos biológicos y las vías de la enfermedad en estos dos ambientes opuestos fetales son similares o si, por el contrario, difieren significativamente. Para responder a esta pregunta, utilizamos herramientas bioinformáticas, tal como el recurso bioinformático ToppGene Suite (<http://toppgene.cchmc.org>, Cincinnati, OH EE.UU.). Curiosamente, el análisis mostró que las regiones del genoma asociadas con la restricción del crecimiento intrauterino se integraron en varias vías funcionales y procesos biológicos que difieren significativamente de las de aquellas reportadas para el crecimiento fetal en un ambiente de dieta materna alto en grasas [6].

Por ejemplo, los procesos biológicos relacionados con la restricción del crecimiento intrauterino están principalmente enriquecidos por mecanismos de transcripción de genes y de regulación de la cromatina y la estructura del ADN [6]. Por el contrario, la predicción de los procesos biológicos relacionados con un ambiente obesogénico materno durante el embarazo son principalmente asociados con mecanismos de control celular del metabolismo de la glucosa, los lípidos y lipoproteínas y la actividad hormonal [6].

El análisis también demostró un papel fundamental del hígado durante la programación fetal metabólica, lo que podría explicar la fuerte asociación entre la severidad de la enfermedad hígado graso no alcohólico y la aterosclerosis, como se ha demostrado recientemente [34 - 37].

En conclusión, parecería que la restricción del crecimiento intrauterino está más probablemente asociada con la inducción de cambios persistentes en la estructura tisular y la función principalmente regulada por factores de crecimiento. Por el contrario, un entorno propicio a la obesidad materna se asocia con mayor probabilidad reprogramación metabólica del metabolismo de la glucosa y de los lípidos y el riesgo futuro de la SM y la resistencia a la insulina [6].

VI.A. PROGRAMACIÓN FETAL DE LOS TEJIDOS METABÓLICAMENTE ACTIVOS

Como se mencionó antes, la hipótesis del fenotipo ahorrativo propuso que las adaptaciones del feto a la mala nutrición en el útero dan lugar a cambios permanentes en el metabolismo de la insulina y la glucosa [38].

Por lo tanto, es razonable especular que los tejidos metabólicamente activos, tales como el hígado, son participantes clave en la programación metabólica fetal [39 - 42]. A la inversa, se postula también que la programación metabólica fetal es regulada centralmente en el hipotálamo mediante la proopiomelanocortina (POMC) y el neuropéptido Y (NPY) genes, que son a su vez regulados por la leptina (LEP) controlando de este modo el balance energético y el apetito [43, 44].

Nos preguntamos cuán fuerte es la evidencia para cada teoría, por lo que hemos utilizado herramientas modernas de la bioinformática, tal como la biología de

sistemas, para responder a esta pregunta [6]. Curiosamente, hemos observado mediante esta herramienta que la “programación metabólica del hígado” implica grandes redes de genes y proteínas que incluyen, pero no se limitan, a las vías relacionadas con la insulina. Por ejemplo, factor inducible por hipoxia 1 (HIF1 α y HIF1 β , ARNT alias), receptores nucleares (NR1H2, hígado alias receptor X) y el transductor de señales y activador de la transcripción (STAT), son determinantes críticos de la susceptibilidad genética a la esteatosis hepática y la regulación de la función mitocondrial hepática [45 - 47], y SERPINE1 (el inhibidor del activador del plasminógeno o PAI1), involucrado en el riesgo cardiovascular y el SM [37, 48] integran nodos muy importantes.

Apoyando estas observaciones, nuestro grupo demostró que una alimentación materna rica en grasas durante el embarazo se asocia con un efecto de programación en la abundancia de ARNm del gen PPARGC1A en el hígado y predispone a la descendencia a desarrollar resistencia a la insulina y los fenotipos relacionados con el SM cuando son expuestas a una agresión metabólica en la vida posterior [39, 40]. Curiosamente, estos cambios fueron diferentes en las crías de distinto sexo, un dimorfismo sexual que debe ser más extensamente estudiado y que sugiere que la reprogramación metabólica afecta más a machos que a hembras [39, 40].

Al mismo tiempo, hemos demostrado que el “*imprinting* metabólico del hígado” estaría asociado al número de copias del ADN mitocondrial [39, 40]. En este punto debemos recordar que las mitocondrias son las únicas organelas de la célula que contienen ADN propio, esencial para su autoduplicación y que codifica para algunos genes esenciales de la cadena respiratoria, no posee recubrimiento de histonas ni capacidad de reparación.

Por otra parte, mediante la herramienta de simulación de datos bibliográficos y a través de una consulta “programación fetal” o “peso corporal del recién nacido” o “pequeño para la edad gestacional” o “SGA” o “grande para la edad gestacional” o “LGA”, e “hipotálamo”, se desplegaron 132 resúmenes/ponencias y se recuperaron 228 co-ocurrencias. El análisis de la interacción entre los términos mostró cuatro ejes centrales centrados en POMC leptina, IRS1 –sustrato del receptor de insulina 1–, PROP1 –posiblemente involucrado en la ontogénesis de gonadotrofina pituitaria– y SLC7A5, un transportador que participa en la captación celular de aminoácidos, en particular arginina, precursor del óxido nítrico (NO), un poderoso vasodilatador con otras múltiples funciones cardiovasculares y metabólicas. Dos resultados notables que se han encontrado también en la búsqueda de programación metabólica hepática son dignos de mención. Uno de ellos, el gen CLOCK, un regulador maestro de la función circadiana asociado con el SM en los seres humanos [49, 50]. El segundo resultado esta relacionado con el gen SLC7A5 y el círculo de genes con el que este interacciona. El mismo predijo la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) que nuestro grupo ha asociado con la hipertensión, la hipertensión relacionada con la obesidad y el control del peso corporal en roedores y en los seres humanos [51 - 55].

VII. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Hemos revisado los mecanismos epigenéticos mediante los cuales los cuales modificaciones covalentes de los componentes de la cromatina, principalmente el ADN y las histonas, podrían modular la programación metabólica fetal y de esta manera tener un papel crucial en la patogenia de las enfermedades crónicas del adulto.

Resulta importante en este punto destacar, que las marcas epigenéticas son potencialmente reversibles y plausibles de intervención médica. Este aspecto es relevante a la hora de intervenir sobre el cuidado de la salud materna en el período periconcepcional y durante el embarazo. Un ejemplo claro es la recomendación de aumentar la ingesta de ácido fólico durante el embarazo, que aunque mediante un mecanismo no del todo dilucidado, es efectivo para prevenir defectos del tubo neural en los recién nacidos. Otras intervenciones probadas en roedores con suplementos de otras vitaminas, minerales como el Zn y otros [12] deben ser investigadas más profundamente en humanos para probar sus efectos beneficiosos y la ausencia de efectos adversos. El último aspecto a considerar es si las investigaciones tienen que ser dirigidas a todo el genoma o a genes candidatos. La relación costo efectividad parece indicar que sería mejor orientarse a ciertos genes ya asociados a reprogramación fetal según fue mencionado y que fueron analizados recientemente de manera más exhaustiva [6]. Una aproximación similar utilizando Biología de Sistemas podría aplicarse a complicaciones particulares del embarazo como la diabetes gestacional o la pre-eclampsia.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 (37): 1595-1607 .
- [2] Sookoian S, Pirola CJ. Genetics of the cardiometabolic syndrome: new insights and therapeutic implications. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2007 (1): 37-47.
- [3] Sookoian S, Pirola CJ. Metabolic syndrome: from the genetics to the pathophysiology. *Curr. Hypertens. Rep.* 2011 (13): 149-57.
- [4] Turner BM. Cellular memory and the histone code. *Cell*. 2002 (111): 285-291 .
- [5] Patel MS, Srinivasan M. Metabolic programming: causes and consequences. *J. Biol. Chem.* 2002 (277): 1629-32.
- [6] Sookoian S, Gianotti TF, Burgueño AL, Pirola CJ. Fetal metabolic programming and epigenetic modifications: a systems biology approach. *Pediatr. Res.* 2013 (73): 531-42.
- [7] Barker DJ. Intrauterine programming of adult disease. *Mol. Med. Today*. 1995 (1): 418-423.

- [8] Barker DJ. A new model for the origins of chronic disease. *Med. Health Care Philos.* 2001 (4): 31-5.
- [9] Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation.* 1996; (94): 3246-50.
- [10] Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2007 (165): 849-57.
- [11] Armitage JA, Kahn IY, Taylor PD, Nathanielsz PW, Poston L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals?. *J. Physiol.* 2004 (561): 355-77.
- [12] Wolff GL, Kodell RL, Moore SR, Cooney CA. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice. *FASEB J.* 1998 (11): 949-57.
- [13] Heijmans BT, Tobi EW, Lumey LH, Slagboom PE. The epigenome: archive of the prenatal environment. *Epigenetics.* 2009 (4): 526- 31.
- [14] Heijmans BT, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Tobi EW, Lumey LH, Slagboom PE. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008 (105): 17046-9.
- [15] Tobi EW, Heijmans BT, Kremer D, Putter H, Deleamarre-van de Waal HA, Finken MJ, Wit JM, Slagboom PE. DNA methylation of IGF2, GNASAS, INSIGF and LEP and being born small for gestational age. *Epigenetics.* 2011 (6):171-6 .
- [16] Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, Slagboom PE, Heijmans BT. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum. Mol. Genet.* 2009 (18): 4046-53.
- [17] Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005 (115): e290-e296.
- [18] Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol. Cell Endocrinol.* 2001 (185): 93-8.
- [19] Roseboom TJ, van der Meulen JH, van Montfrans GA, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Maternal nutrition during gestation and blood pressure in later life. *J. Hypertens.* 2001 (19): 29-34.
- [20] Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ.* 1993 (307): 1519-24 .

- [21] Stein CE, Fall CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJ. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet*. 1996 (348): 1269-73 .
- [22] Gemma C, Sookoian S, Alvariñas J, García SI, Quintana L, Kanevsky D, González CD, Pirola CJ. Maternal pregestational BMI is associated with methylation of the PPARGC1A promoter in newborns. *Obesity*. 2009 (17): 1032-9.
- [23] Schroeder DI, Blair JD, Lott P, Yu HO, Hong D, Crary F, Ashwood P, Walker C, Korf I, Robinson WP, LaSalle JM. The human placenta methylome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013 (110): 6037-42.
- [24] N. A. Youngson and E. Whitelaw. Transgenerational epigenetic effects. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2008 (9): 233-57.
- [25] Gemma C, Sookoian S, Alvariñas J, García SI, Quintana L, Kanevsky D, González CD, Pirola CJ. Mitochondrial DNA depletion in small- and large-for-gestational-age newborns. *Obesity*. 2006 (14): 2193-9.
- [26] Knight B, Shields BM, Turner M, Powell RJ, Yajnik CS, Hattersley AT. Evidence of genetic regulation of fetal longitudinal growth. *Early Hum. Dev.* 2005 (81): 823-31.
- [27] Gemma C, Sookoian S, Dieuzeide G, García SI, Gianotti TF, González CD, Pirola CJ. Methylation of TFAM gene promoter in peripheral white blood cells is associated with insulin resistance in adolescents. *Mol. Genet Metab.* 2010 (100): 83-7.
- [28] Gianotti TF, Sookoian S, Dieuzeide G, García SI, Gemma C, González CD, Pirola CJ. A Decreased Mitochondrial DNA Content Is Related to Insulin Resistance in Adolescents. *Obesity*. 2008 (16): 1591-5.
- [29] Sookoian S, Rosselli MS, Gemma C, Burgueño AL, Fernández Gianotti T, Castaño GO, Pirola CJ. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha promoter. *Hepatology*. 2010 (52): 1992-2000.
- [30] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation*. 1996. (94): 3246-50.
- [31] Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*. 1999 (319): 1403-7.
- [32] Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 1990 (301): 259-62.
- [33] Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993 (341): 938-41.

- [34] Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, Rosselli MS, Gianotti TF, Mallardi P, Martino JS, Pirola CJ. Circulating levels and hepatic expression of molecular mediators of atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2010 (209): 585-91.
- [35] Sookoian S, Castano GO, Pirola CJ. Cardiovascular phenotype of nonalcoholic fatty liver disease: hanging the paradigm about the role of distant toxic fat accumulation on vascular disease. *Hepatology*. 2012 (56): 1185-6.
- [36] Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J. Hepatol*. 2008 (49): 600-7.
- [37] Sookoian S, Pirola CJ. Targeting the renin-angiotensin system: potential beneficial effects of the angiotensin II receptor blockers in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011 (54): 2276-7.
- [38] Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br. Med. Bull.* 2001 (60): 5-20.
- [39] Burgueño AL, Cabrerizo R, Gonzales Mansilla N, Sookoian S, Pirola CJ. Maternal high-fat intake during pregnancy programs metabolic-syndrome-related phenotypes through liver mitochondrial DNA copy number and transcriptional activity of liver PPARGC1A. *J. Nutr. Biochem*. 2012 (24): 6-13.
- [40] Burgueño AL, Carabelli J, Sookoian S, Pirola CJ. The impact of maternal high-fat feeding on liver and abdominal fat accumulation in adult offspring under a long-term high-fat diet. *Hepatology*. 2010 (51): 2234-5.
- [41] Camm EJ, Martin-Gronert MS, Wright NL, Hansell JA, Ozanne SE, Giussani DA. Prenatal hypoxia independent of undernutrition promotes molecular markers of insulin resistance in adult offspring. *FASEB J*. 2011 (25): 420-7.
- [42] George LA, Zhang L, Tuersunjiang N, Ma Y, Long NM, Uthlaut AB, Smith DT, Nathanielsz PW, Ford SP. Early maternal undernutrition programs increased feed intake, altered glucose metabolism and insulin secretion, and liver function in aged female offspring. *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp Physiol*. 2012 (302): R795-R804.
- [43] Begum G, Stevens A, Smith EB, Connor K, Challis JR, Bloomfield F, White A. Epigenetic changes in fetal hypothalamic energy regulating pathways are associated with maternal undernutrition and twinning. *FASEB J*. 2012 (26): 1694-703.
- [44] Chen H, Simar D, Lambert K, Mercier J, Morris MJ. Maternal and postnatal overnutrition differentially impact appetite regulators and fuel metabolism. *Endocrinology*. 2008 (149): 5348-56.
- [45] Burgueño AL, Gianotti TF, Mansilla NG, Pirola CJ, Sookoian S. Cardiovascular disease is associated with high fat diet-induced liver damage and upregulation of hepatic expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in a rat model. *Clin. Sci. (Lond)*. 2013 (124): 53-63

[46] Carabelli J, Burgueño AL, Rosselli MS, Gianotti TF, Lago NR, Pirola CJ, Sookoian S. High fat diet-induced liver steatosis promotes an increase in liver mitochondrial biogenesis in response to hypoxia. *J. Cell Mol. Med.* 2011 (15): 1329-38.

[47] Sookoian S, Castaño G, Gianotti TF, Gemma C, Rosselli MS, Pirola CJ. Genetic variants in STAT3 are associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Cytokine.* 2008 (44): 201-6.

[48] Rosselli MS, Burgueño AL, Carabelli J, Schuman M, Pirola CJ, Sookoian S. Losartan reduces liver expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in a high fat-induced rat nonalcoholic fatty liver disease model. *Atherosclerosis.* 2009 (206): 119-26.

[49] Sookoian S, Castaño G, Gemma C, Gianotti TF, Pirola CJ. Common genetic variations in CLOCK transcription factor are associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2007 (13): 4242-8.

[50] Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, Burgueño A, Castaño G, Pirola CJ. Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008 (87): 1606-15.

[51] Burgueño AL, Landa MS, Schuman ML, Alvarez AL, Carabelli J, García SI, Pirola CJ. Association between diencephalic thyroliberin and arterial blood pressure in agouti-yellow and ob/ob mice may be mediated by leptin. *Metabolism.* 2007 (56): 1439-43.

[52] García SI, Landa MS, Porto PI, Alvarez AL, Schuman M, Finkielman S, Pirola CJ. Thyrotropin-releasing hormone decreases leptin and mediates the leptin-induced pressor effect. *Hypertension.* 2002 (39): 491-5.

[53] García SI, Porto PI, Alvarez AL, Martinez VN, Shaurli D, Finkielman S, Pirola CJ. Central overexpression of the TRH precursor gene induces hypertension in rats: antisense reversal. *Hypertension.* 1997 (30): 759-66.

[54] Landa MS, García SI, Schuman ML, Alvarez AL, Finkielman S, Pirola CJ. Thyrotropin-releasing hormone precursor gene knocking down impedes melanocortin-induced hypertension in rats. *Hypertension.* 2008 (52): e8.

[55] Landa MS, García SI, Schuman ML, Burgueño A, Alvarez AL, Saravia FE, Gemma C, Pirola CJ. Knocking down the diencephalic thyrotropin-releasing hormone precursor gene normalizes obesity-induced hypertension in the rat. *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab.* 2007 (292): E1388-E1394.

OSTEOPOROSIS Y PICO DE MASA ÓSEA: IMPACTO A TRAVÉS DEL CICLO VITAL

María Belén Zanchetta

mbzanchetta@idim.com.ar

- Médica Especialista en Endocrinología.
- Magíster en Osteología y Metabolismo Mineral.
- Coordinación Médica del Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas, IDIM.
- Profesora Adjunta, Cátedra de Posgrado de Osteología y Metabolismo Mineral, USAL.

Susana Zeni

szeni@hospitaldeclinicas.uba.ar

- Doctora en Química de la UBA.
- Profesora Adjunta de la Facultad de Odontología, Cátedra de Bioquímica General y Bucal de la UBA.
- Investigadora Independiente del CONICET, Laboratorio de Enfermedades Metabólicas óseas. INIGEM. UBA-CONICET.

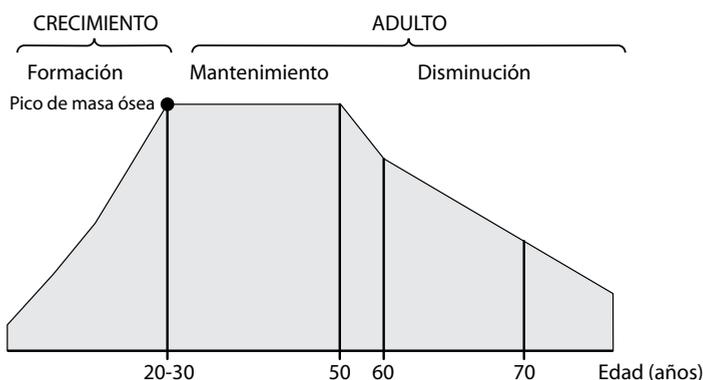
RESUMEN

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por baja masa ósea, con deterioro de la microarquitectura del hueso, lo que aumenta su fragilidad y conduce a un riesgo aumentado de fracturas. Tanto la pérdida ósea exagerada característica de la menopausia, como la falla en alcanzar un pico de masa ósea (PMO) adecuado en la infancia y adolescencia pueden conducir al desarrollo de la misma. El PMO es la masa y fortaleza ósea conseguida al final del período de crecimiento. Su correcta adquisición permite hacer frente a la pérdida de hueso de la vida adulta. Por lo tanto, alcanzar el máximo PMO determinado por la genética del individuo constituye un factor crítico para reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas. Si bien su principal determinante es la genética y la etnicidad, ciertos factores ambientales pueden modularlo. En este capítulo se revisan los principales determinantes del PMO: herencia, factores nutricionales y hormonales y hábitos saludables como la actividad física. Se concluye que una adecuada nutrición, especialmente en calcio y vitamina D, y la actividad física favorecen el desarrollo y mineralización del esqueleto, contribuyendo a maximizar el PMO determinado genéticamente para cada individuo.

I. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad ósea sistémica caracterizada por baja masa ósea, con deterioro de la microarquitectura del hueso, lo que aumenta su fragilidad y tiene como consecuencia el incremento en el riesgo de fracturas [1]. Entre los factores que pueden incidir en el desarrollo de osteoporosis, se encuentra una pérdida ósea exagerada en la edad adulta o un bajo pico de masa ósea (PMO) alcanzado al final del período de crecimiento. A pesar de que la mayoría de los estudios se han centrado en la pérdida de masa ósea en la edad adulta, la cantidad de hueso que se adquiere durante el crecimiento es reconocido como un factor determinante para reducir el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica en la adultez [2]. En este sentido, la evidencia es cada vez mayor respecto de que la masa ósea durante el envejecimiento o menopausia dependería no solo de la velocidad de pérdida de hueso, sino del PMO alcanzado al final de la adolescencia (Figura 1) [3].

FIGURA 1. CAMBIO EN LA MASA ÓSEA A LO LARGO DE LA VIDA.



Los primeros estudios de densitometría (DXA), una técnica no invasiva de medición de masa ósea, llevaron a definir al PMO como la máxima cantidad de mineral que el esqueleto puede adquirir hacia el final de la etapa de crecimiento. Sin embargo, además de la cantidad de tejido óseo, la fortaleza que adquiere dicho hueso es un factor determinante de la resistencia a la carga mecánica y, con ello, a la fragilidad ósea a lo largo de toda la vida. La rigidez del hueso depende de sus propiedades estructurales y biomecánicas y sigue una determinada trayectoria desde la vida intrauterina hasta el final de las dos primeras décadas de vida, momento en que se completa el proceso de crecimiento esquelético. Entre los factores más importantes relacionados con la fortaleza ósea, se encuentran el tamaño del hueso, la estructura de la matriz orgánica, el grado de mineralización del tejido y su distribución espacial. Por ello, el PMO se lo define en la actualidad como el mayor nivel de masa y fortaleza ósea conseguida al final del período de crecimiento normal [4].

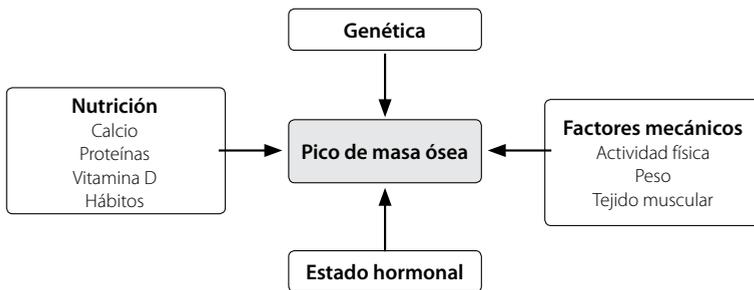
II. FACTORES DETERMINANTES DEL PICO DE MASA ÓSEA

El desarrollo de la masa esquelética, y por lo tanto la adquisición del PMO, se encuentra influenciado por diversos factores (Figura 2). Entre ellos, algunos no pueden modificarse: género, edad, tamaño corporal, genética, etnicidad; otros, en cambio, son susceptibles de ser modificados: estado hormonal, dieta y estilo de vida, dentro de lo cual se incluye actividad física, hábito de fumar y consumo de alcohol. La prepubertad sería el momento adecuado para incidir sobre los factores modificables que contribuyen a la adquisición del PMO.

II.A. FACTORES GENÉTICOS

De acuerdo con diversos estudios realizados en mellizos, los factores genéticos son los principales determinantes del PMO. La herencia, constituida por los efectos aditivos de los genes y sus polimorfismos, determina entre el 50 y el 80% de la variación de la masa y estructura ósea entre los individuos [5]; al mismo tiempo, los factores genéticos contribuyen a las diferencias fenotípicas que se pueden observar entre hombres y mujeres [6].

FIGURA 2. PRINCIPALES DETERMINANTES DEL PICO DE MASA ÓSEA.



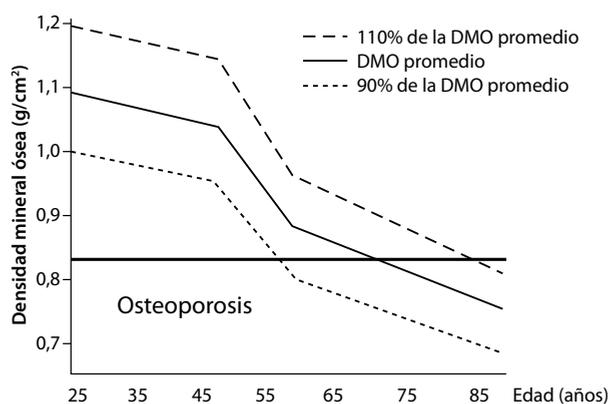
Tanto la influencia de los factores génicos como la etnicidad se expresan antes de la pubertad y se evidencian por las diferencias en los niveles de densidad mineral observadas entre los distintos grupos poblacionales de niños. Por ejemplo, la densidad mineral ósea areal (aDMO) medida por densitometría es mayor en los afroamericanos respecto de los caucásicos, pero estos a su vez presentan un valor mayor que los observados en asiáticos e hispánicos [7]. Por otra parte, se consideran que los efectos genéticos serían más determinantes de la masa ósea de la columna lumbar que la del cuello femoral [8].

Diversos estudios observaron que las hijas de madres osteoporóticas presentan baja masa ósea y que, tanto hombres como mujeres con historia familiar de osteoporosis, presentan una significativa reducción en la aDMO al compararse con individuos sin dicha historia familiar [9], confirmando la relevancia de la contribución genética a la variación en la densidad ósea. Los estudios se intensificaron a partir de la identificación de

ciertas mutaciones genéticas en sujetos con desórdenes esqueléticos responsables de la baja densidad ósea observada, como por ejemplo en osteogénesis imperfecta (por ejemplo, colágeno 1-alfa 1, abreviado COL1A1). A partir de ellos se identificaron nuevas variantes polimórficas en la región regulatoria del gen COL1A1, también asociadas a una disminución del CMO y aDMO en varios sitios esqueléticos de niñas prepúberes y adolescentes [10]. Recientemente, a través de los estudios del *genome-wide association studies* (GWAS), enfocados en los cambios de la aDMO a nivel de cadera y columna, se identificaron e incluyeron una gran cantidad de alteraciones genéticas responsables del desarrollo de una baja densidad mineral [11].

Si bien la herencia ejerce un fuerte impacto, existen una serie de factores interconectados que pueden hacer variar entre un 20% y un 40% la adquisición del máximo PMO. Se ha demostrado que un incremento adicional del 3-5% en el PMO podría disminuir el riesgo de fracturas en la edad adulta entre un 20-30% [12] (Figura 3). En este sentido, la expresión génica depende tanto del microambiente interno (en particular, niveles hormonales de esteroides gonadales durante la pubertad, y el eje hormona de crecimiento (GH)-factor de crecimiento insulínico 1 (IGF1), como externo (nutrición; actividad física, especialmente los ejercicios de carga, y ciertos otros hábitos) [13].

FIGURA 3. INFLUENCIA DEL PICO EN LA DMO EN LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS.



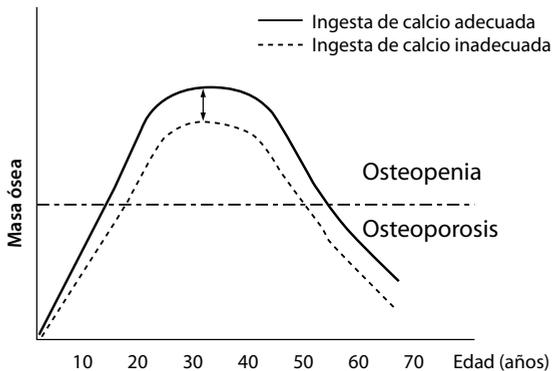
Rizzoli R y col., *Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly*. *Bone* 2010; 46: 294 – 305. (Ref. 13)

II.B. FACTORES NUTRICIONALES Y HORMONALES

El 99% del calcio del organismo se encuentra en el tejido óseo; por ello, durante el período de crecimiento, una ingesta adecuada de dicho mineral es crítica para la adquisición del máximo PMO. En cambio, las ingestas deficientes en calcio afectarían negativamente la adquisición del máximo PMO, incrementando el riesgo

de padecer fracturas por fragilidad no solo potencialmente en la vida adulta sino también durante la misma pubertad. Por otra parte, se ha sugerido que las bajas ingestas de calcio serían más peligrosas cuando se encuentran asociadas a un pobre estado fisiológico respecto de la vitamina D (vit D) [14].

FIGURA 4. INFLUENCIA DEL PICO EN LA DMO EN LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS.



Las necesidades de calcio se incrementan durante la adolescencia respecto de la niñez o la edad adulta. De acuerdo con estudios de balance realizados con niños y niñas de 12 a 15 años, a mayor ingesta de calcio, mayor retención del mismo y la meseta en la absorción se alcanza recién cuando la ingesta alcanza los 1500 mg/día [16]. Hay que tener también en cuenta que estos valores pueden variar según el tamaño corporal y el estadio de desarrollo del individuo. Un factor importante a tener en cuenta es que, durante la adolescencia, la preocupación por la apariencia física lleva a los jóvenes, especialmente a las niñas, a consumir menores cantidades de lácteos o sus derivados, con lo cual la ingesta de calcio se reduce. La relación positiva entre ingesta de calcio y DMO y/o contenido mineral óseo (CMO) también ha sido ampliamente demostrada durante el período de crecimiento, tanto en niños como en adolescentes [17]. Un factor que disminuye la cantidad de calcio disponible para su depósito en hueso es el aumento en las pérdidas urinarias que, con ingestas adecuadas de calcio, rondan los 130 mg/d; durante la adolescencia, la pérdida renal de calcio sólo se incrementa entre 10-20 mg/d con ingestas mayores a las recomendadas, por lo cual se estima que la excreción urinaria de este mineral está pobremente relacionada con su ingesta [18]. Varios factores pueden alterar la excreción renal de calcio, como por ejemplo el aumento en la ingesta de sodio (Na), que la afecta negativamente, los niveles de parathormona (PTH), que regula su excreción renal en ambos sexos, y el nivel estrogénico en las adolescentes [19].

La suplementación cálcica favorecería la adquisición de mayor masa ósea durante el período de crecimiento solo en aquellos individuos con un aporte insuficiente de calcio [20, 21] y aparenta ser más efectivo cuando el suplemento es de origen lácteo [20]. Los efectos positivos que se producen por la suplementación continuarían por un tiempo luego de cesar dicha intervención; de acuerdo con los resultados obtenidos

en estudios longitudinales aleatorizados y controlados, tanto el CMO como la aDMO permanecen significativamente aumentadas en niñas prepúberes al menos durante 3,5 años luego de discontinuar la suplementación [21]. En conclusión, el incremento en la ingesta de calcio antes y durante la pubertad contribuiría a maximizar el PMO dentro de las variaciones individuales genéticamente predeterminadas. Sin embargo, una ingesta de calcio mayor a la recomendada no presentaría efectos beneficiosos sobre la retención ósea.

Una óptima absorción intestinal de calcio requiere niveles adecuados de vitamina D. La deficiencia/insuficiencia de vitamina D por causas nutricionales constituye aún hoy en día un problema global que afecta a todos los grupos etarios. En los niños se manifiesta durante la infancia y/o pico puberal y afecta negativamente el proceso de mineralización ósea. El 80% de los requerimientos nutricionales de vitamina D provienen de la fotoconversión en piel de un precursor inactivo por acción de la radiación ultravioleta B (UVB), por lo cual todos aquellos factores que limitan su síntesis cutánea conducirían al desarrollo de insuficiencia/deficiencia de vitamina D. Entre las causas que podrían influir en el estado nutricional de la vitamina D durante el desarrollo se encuentran: residencia en latitudes extremas, polución atmosférica, falta voluntaria de exposición solar por causas religiosas o culturales, uso de bloqueantes solares y pigmentación de la piel. La deficiencia de calcio contribuye a la de vitamina D debido al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario (2°HPT); esta anomalía endócrina aumenta la producción de 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) o calcitriol induciendo el consumo del 25 hidroxivitamina D (25OHD). Un alto nivel de calcitriol, al mismo tiempo, ayuda a reducir aún más los niveles de 25OHD por la inducción de enzimas oxidativas hepáticas que lo metabolizan a 24,25(OH)₂D; 25,26(OH)₂D u otros metabolitos inactivos, depletando los niveles de vitamina D corporal [22]. Además de las causas nutricionales, causas genéticas o étnicas pueden incrementar la susceptibilidad a la deficiencia de vitamina D [23].

La deficiencia/insuficiencia de vitamina D se detecta bioquímicamente a través de los bajos niveles del 25OHD, principal metabolito circulante que determina el estado nutricional respecto de la misma. Sin embargo, su disminución no es notoria en niños con deficiencia en la ingesta de calcio [24]; en los primeros estadios de la deficiencia de vitamina D, los niveles de calcemia son bajos mientras que los de fosfatemia permanecen normales; más adelante, los niveles de calcemia se normalizan a expensas del 2°HPT. Largos períodos de deficiencia llevan a hipocalcemias recurrentes con aumento en los niveles de fosfatasa alcalina (FAL) al mismo tiempo que se observan signos de alteración ósea. A pesar de la deficiencia de vitamina D, la proliferación de condrocitos continúa por un tiempo acompañado de una falta de mineralización del cartílago de crecimiento. En los huesos donde no existe cartílago de crecimiento, como en los cuerpos vertebrales, se induce un retraso en la mineralización del osteoide, lo que disminuye, respecto del hueso sano, la relación entre fase mineral y osteoide [25]. Se ha demostrado que la suplementación con vitamina D a niños y adolescentes con bajos niveles de 25OHD mejora significativamente los niveles de CMO y la aDMO de columna lumbar [26].

Las proteínas aportan los aminoácidos necesarios para la síntesis de la matriz extracelular ósea y modulan la función de distintos factores que participan del crecimiento esquelético, como la IGF1; por ello, al igual que el calcio y la vitamina D, las proteínas pueden alterar el potencial genético que lleva a maximizar el PMO. La baja ingesta de proteínas presenta efectos deletéreos sobre la adquisición del PMO, influyendo negativamente en la producción, secreción y acción del IGF1; en este sentido, la producción hepática de IGF1 no solo está regulada por GH sino también por los aminoácidos aportados por las proteínas de la dieta [27, 28]. El IGF1 es fundamental para un desarrollo esquelético armonioso desde el nacimiento hasta el final de la pubertad. Durante esta última etapa, los niveles plasmáticos de IGF1 aumentan de acuerdo con la velocidad de ganancia de masa y tamaño corporal [4]. El IGF1 afecta positivamente el crecimiento de los huesos tanto en longitud como en ancho, promoviendo directamente la proliferación y diferenciación de condrocitos del cartílago de crecimiento y de osteoblastos del hueso cortical y trabecular. Por otra parte, el IGF1 presenta dos efectos en el riñón, importantes para la salud ósea: por un lado incrementa la conversión renal de 25OHD en la hormona activa, 1,25(OH)₂D, responsable de la mayor absorción de calcio y fósforo (P) intestinal que se observa durante el crecimiento; por el otro, incrementa la reabsorción tubular renal de fósforo elevando el producto CaxP sérico, que favorece la mineralización de la matriz ósea [24].

Durante la pubertad, el sistema GH/IGF1 interactuaría con los esteroides sexuales, ya que bajos niveles de estrógenos estimularían la producción hepática de IGF1; los andrógenos actuarían principalmente sobre la glándula pituitaria luego de su conversión en estrógenos por la aromatasa [29]. Los estrógenos ejercen una acción bifásica sobre el crecimiento esquelético ya que, por un lado, lo aceleran al comienzo de la pubertad; sin embargo, su presencia es clave para el cierre del cartílago de crecimiento en ambos géneros al finalizar la misma [30].

II.C. ACTIVIDAD FÍSICA

La carga mecánica es considerada como uno de los factores que estimula el desarrollo del esqueleto en crecimiento. El mecanismo implicado a nivel molecular sería un estímulo en la formación osteoblástica y una inhibición en la resorción osteoclástica [31]. Diversos estudios han demostrado que la actividad física aumenta la acumulación de masa ósea y fortaleza del hueso en niños y adolescentes, aunque el impacto parecería ser mayor antes, que durante o luego del período de maduración puberal [32]. Por otra parte, el efecto del ejercicio dependería del género ya que, antes de la pubertad, aumenta la superficie periosteal (capa más externa a la capa cortical ósea) en ambos sexos pero, después, solo en los varones.

Si bien la ganancia en tamaño, masa y fortaleza ósea fue considerada como producto de una adaptación secundaria al incremento en la masa muscular por efecto del ejercicio [33], recientemente se ha sugerido que otros factores independientes del desarrollo de masa muscular también se encuentran implicados en el crecimiento del esqueleto [34].

La DMO y el índice de actividad física se correlacionan positivamente, encontrándose los valores más altos en los grupos con mayor actividad física; mediante análisis de regresión emerge además que la actividad física sería un predictor independiente del nivel de masa ósea [35]. Una pregunta que surge respecto de la actividad física, es si la masa ósea que se adquiere al final del PMO inducida por el ejercicio se mantiene en la edad adulta, convirtiéndose así en un factor preventivo del riesgo de fracturas por fragilidad. Según un estudio, los niños y adolescentes que entrenan de manera intensiva logran mayor DMO y mejor estructura ósea que los controles, especialmente en el fémur proximal, ventaja que se mantiene en la vida adulta y repercute en una menor tasa de fracturas [36]. En cambio, permanece aún incierto si la ganancia en aDMO por el ejercicio moderado se asocia al incremento en la fortaleza ósea como producto del cambio estructural y si dicho efecto permanecería a largo plazo. En este sentido, la magnitud de la fortaleza ósea, depende más del incremento de la aposición perióstica, evidenciada por un aumento en el diámetro externo del hueso, y no tanto de la aposición endosteal, que lleva esencialmente a una reducción en el diámetro endocortical (diámetro interno) [2] (Figura 7).

Dos situaciones que deben considerarse respecto del ejercicio son: por un lado, la ingesta energética se ajusta a la actividad física, por lo cual, posiblemente, el mayor consumo de alimentos pueda agregar una ganancia de masa ósea adicional a la actividad física. Por el contrario, una actividad física muy intensa puede dar lugar a una baja masa ósea asociado a una ingesta inadecuada de alimentos para mantener el estado físico que la práctica del deporte requiere, así como al posible desarrollo de hipogonadismo, evidenciado por oligo/amenorrea, lo cual es observado habitualmente en niñas que antes de la menarca realizan un entrenamiento intenso [37].

II.D. OTROS FACTORES

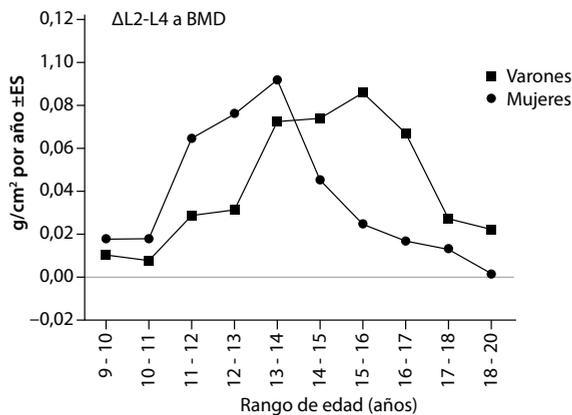
Cualquier desorden que afecte los factores que modifican la adquisición de masa ósea durante el período de crecimiento y desarrollo ejercerá una influencia negativa sobre el modelado y remodelado óseo. Este hecho afectaría la correcta acreción, adquisición y distribución ósea en los compartimentos trabecular y/o cortical y, con ello, una reducción en el adquisición del máximo PMO. Son considerados como factores adversos los disturbios endócrinos y nutricionales, las enfermedades inflamatorias, particularmente la enfermedad de Crohn por la malabsorción de nutrientes que podría impedir el aumento normal de masa ósea o acelerar la pérdida de hueso; asimismo, también son factores adversos los bajos niveles de actividad física, el retraso de la pubertad o amenorrea secundaria, la anorexia nerviosa, ciertos tratamientos farmacológicos como el uso de corticoides, que ejercerían un efecto negativo sobre la adquisición del máximo PMO [38]. No hay dudas de que el nivel socioeconómico y el estilo de vida son factores que en cierta manera pueden afectar el consumo de alimentos y la composición de la dieta, convirtiéndose en factores que pueden influir en la salud ósea [39]. En este sentido, ciertos hábitos como el tabaquismo o el consumo exagerado de alcohol

pueden inducir efectos negativos sobre la masa ósea. Se ha observado una correlación inversa entre el índice de fumar y la DMO, encontrándose los menores valores en los que presentan el mayor consumo de cigarrillos; se ha determinado que el hábito de fumar es un predictor independiente de la masa ósea en varones.

III. DINÁMICA DE LA ACRECIÓN DEL PICO DE MASA ÓSEA: VARIACIÓN SEGÚN LOS SEXOS

La adolescencia se caracteriza por una aceleración del crecimiento, desarrollo y maduración de varios sistemas corporales, entre ellos el esquelético. El crecimiento lineal se produce por el crecimiento del cartílago al final de los huesos largos, seguido por formación endocondral. En niñas de 10 años, el aumento en la altura es de 6 cm/año, con un máximo de 9 cm/año al llegar a los 12 años. En los varones, dicho aumento comienza a los 12 años y concluye a los 14 con una velocidad superior (10 cm/año). Posteriormente, la velocidad tiende a cero alrededor de los 15 años en mujeres y 17 en varones. Ese aumento en la altura es acompañado por un mayor depósito de calcio en el hueso y en consecuencia en la masa ósea o CMO y en la DMO [18]. Se ha documentado que la retención de calcio promedio en adolescentes caucásicos varones (9-18 años) es de $175,4 \pm 65,7$ mg/d alcanzando 335,9 mg/d a la edad de 13-14 años; en niñas es de $121,8 \pm 56,6$ mg/d alcanzando 226 mg/d a la edad de 12 a 13 años. Estos valores de retención cálcica se corresponden a un aumento en la masa ósea de $198,8 \pm 74,5$ g y $138,2 \pm 64,2$ g por año para varones y mujeres, respectivamente [40] (Figura 5).

FIGURA 5. GANANCIA EN MASA ÓSEA A NIVEL DE COLUMNA LUMBAR DURANTE EL PERIODO DE MADURACIÓN DEL ESQUELETO EVALUADO POR DXA.



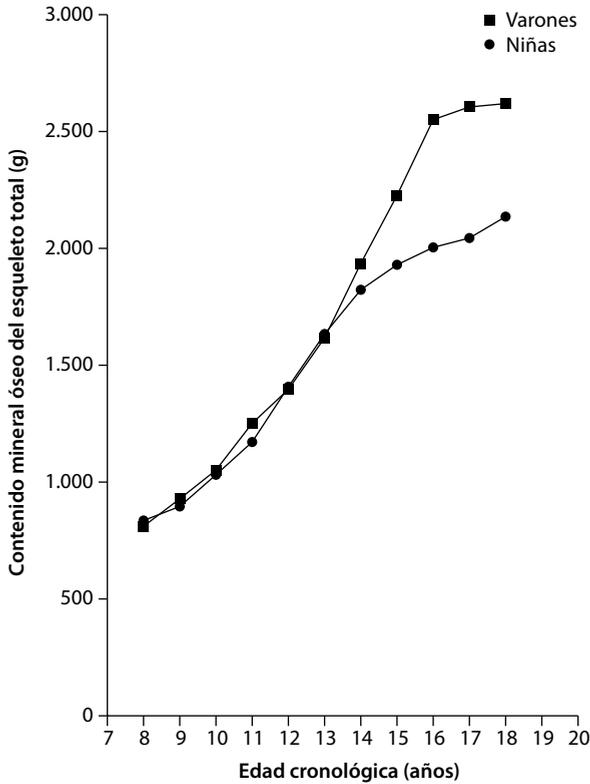
Theintz G y col. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:1060e5. (Ref. 46)

Entre los 8 y 18 años de edad el tamaño de los huesos aumenta, duplicando el CMO, mientras que la DMO volumétrica (vDMO) (mg/cm^3) permanece constante en ambos géneros [13]. La acumulación de masa ósea se produce principalmente por un incremento en el diámetro y en el espesor de la cortical por aposición perióstica (modelamiento); la formación y engrosamiento trabecular también participan pero en menor extensión [41]. Durante la pubertad la superficie del endostio está sujeta a un continuo modelamiento y remodelamiento para alcanzar, hacia los 20 años, la masa, geometría y microestructura ósea correspondientes al esqueleto adulto [42]. Sin embargo, una menor proporción de consolidación ósea continúa hasta la tercera década [43]. El crecimiento del hueso no es uniforme ya que el esqueleto axial y apendicular incrementan su tamaño a diferentes velocidades; antes de la pubertad existe un mayor crecimiento de las extremidades respecto del tronco; en la pubertad temprana y media, se produce un incremento relativo en la velocidad de crecimiento de la columna; en la pubertad tardía existe una disminución del crecimiento en todos los sitios [44]. El rápido crecimiento del esqueleto durante la pubertad excede a la velocidad de mineralización, por lo cual la adquisición de masa mineral se encuentra retrasada aproximadamente 8 meses respecto del crecimiento en altura [45].

Durante el crecimiento, la velocidad con que aumenta el diámetro y la masa ósea es similar en ambos géneros, aunque se extiende por más tiempo en el varón. Una consecuencia de dicha diferencia es que los varones presentan un incremento adicional de masa ósea del 10-15% (Figura 6). Por ello, al final de la pubertad, la diferenciación sexual se debe básicamente al mayor tamaño de los huesos en hombres que en mujeres. Esto se consigue mediante una mayor deposición periosteal, que a su vez confiere mayor resistencia a las fuerzas mecánicas en hombres que en mujeres (Figura 7). Este dimorfismo sexual óseo que se presenta durante la maduración puberal se debe sobre todo a las hormonas sexuales y al IGF-1 [46]. Todos estos factores explicarían por qué los varones presentan una menor propensión al desarrollo de fracturas y, en caso de padecerlas, lo hacen a edades más avanzadas.

Se debe tener en cuenta que el remodelamiento óseo es un proceso continuo caracterizado por la resorción de hueso viejo (en ~ 12 días) y la formación de hueso nuevo (en ~ 30 días); este hecho hace que la pérdida de hueso cortical y trabecular comience en ambos géneros muy poco tiempo después de alcanzar el PMO, aunque en proporciones variables dependiendo de si el hueso soporta o no carga [47, 48].

FIGURA 6. INCREMENTO EN EL CMO DE VARONES Y NIÑAS DURANTE EL CRECIMIENTO.



Whiting SJ y col. Factors that affect bone mineral accrual in the adolescent growth spurt. J Nutr 2004;134:696S-700S. (Ref. 39)

FIGURA 7. ACUMULACIÓN DE MASA ÓSEA Y CAMBIO EN EL DIÁMETRO DEL HUESO SEGÚN EL SEXO.

	Femenino	Masculino
Edad media	11 a 14 años	13 a 17 años
Tiempo total	3 años	4 años
Maduración ósea (en huesos largos)	<p>Mayor aposición endosteal (interno)</p>	<p>Mayor aposición periosteal (externo)</p> <p>Mayor grosor cortical</p>
Cuerpo vertebral		10 - 15% mayor eje frontal (vértebras más grandes)
	Mayor tejido metabólicamente activo, disponible para el embarazo/lactancia	Mayor resistencia mecánica

IV. EVALUACIÓN DE LA MASA ÓSEA EN JÓVENES

Durante el período en que se produce la adquisición de hueso, casi la mitad de los niños entre 5 y 18 años experimentan una fractura. El riesgo de padecerlas es mayor en varones que en niñas y el sitio más afectado, en ambos sexos, es el extremo del cúbito y radio distal [49]. De acuerdo con estudios previos, los niños y adolescentes que se fracturan poseen menor nivel de CMO y tamaño óseo que los controles sanos [50-51]. En un estudio prospectivo incluyendo a 6.213 niños con una edad promedio de 10 años seguidos durante 24 meses, se demostró la asociación entre la DMO y el riesgo de fracturas durante el crecimiento [52]. Por ello, se ha considerado a una baja aDMO como un predictor de nuevas fracturas [53].

La densitometría (DXA) provee un puntaje Z que refleja el valor de la DMO de una persona con otros de similar edad, sexo y etnicidad. El puntaje Z corresponde al número de desviaciones por encima (positiva) o por debajo (negativo) de la DMO media de una población similar. La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica define a un puntaje Z $<-2,0$ como “un valor por debajo de lo esperado para la edad” [54]. Sin embargo, el diagnóstico de osteoporosis en los jóvenes se enfrenta a un dilema, ya que la masa ósea y/o las fracturas periféricas ante traumas importantes no se asocian necesariamente a fragilidad ósea. Aparentemente, una aDMO baja –definida para los jóvenes como un puntaje Z $<-2,0$ evaluado por DXA en la columna y cadera– debe ser tomada con precaución en los individuos jóvenes con bajo tamaño corporal. Si bien la aDMO se correlaciona directamente con cambios en la masa ósea, no tiene en cuenta posibles propiedades dimensionales, materiales y estructurales del hueso. Por ello, una baja masa ósea debe investigarse dependiendo del contexto en que se desarrolle; a modo de ejemplo, la insuficiencia de vitamina D en regiones donde dicha condición sea endémica. Sin embargo, ante una baja DMO y/o ante una fractura inusual, como aquella que se produce por un trauma mínimo, o bien ante fracturas múltiples o vertebrales, se debe buscar una causa secundaria de osteoporosis. Entre el 44 y 90% de las mujeres y hombres jóvenes con fracturas o masa ósea inadecuada para la edad presentan una causa secundaria [50]. Por ello una historia médica, clínica y bioquímica adecuada podría revelar una enfermedad subyacente (desórdenes endócrinos, metabólicos, inflamatorios y/o asociados con insuficiencia gonadal) y comenzar con una intervención específica para mejorar la masa ósea. El desarrollo de nuevas metodologías que pueden evaluar la vDMO y la microarquitectura en los compartimentos trabecular y cortical, como la tomografía computada periférica (HRpQCT) de alta resolución, podrán mejorar en el futuro la evaluación de la fragilidad ósea en jóvenes [55, 56].

V. CONCLUSIONES

El PMO es la masa y fortaleza ósea conseguida al final del período de crecimiento. Su correcta adquisición permite hacer frente a la pérdida de hueso de la vida adulta. Por lo tanto, alcanzar el máximo PMO determinado por la genética del individuo constituye un factor crítico para reducir el riesgo de Osteoporosis. Si bien su principal determinante es la herencia y etnicidad, ciertos factores ambientales pueden modular su adquisición. De esta manera, el adecuado aporte de calcio antes y durante la pubertad contribuiría a lograr el mayor PMO dentro de las variaciones individuales genéticamente determinadas. No se han registrado experiencias regionales relacionadas con la adquisición del máximo PMO, y los cambios debido a causas genéticas, nutricionales, hormonales o ciertos hábitos de vida. Esto impulsa a planificar su estudio en un futuro cercano.

Todas las medidas que se implementen temprano en el desarrollo esquelético para permitir alcanzar el máximo PMO serán la mejor prevención de las fracturas osteoporóticas de la vida adulta.

VI. BIBLIOGRAFÍA CITADA

[1] Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med. Consensus Development Conference 1991; 90:170–210).

[2] Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. Salud Pública Mex. 2009;51 Suppl 1:S5-17.

[3] Hernandez CJ, Beaupré GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. Osteoporos Int. 2003;14(10):843-7.

[4] J.P. Bonjour, G. Theintz, F. Law, D. Slosman, R. Rizzoli. Peak bone mass. Osteoporos Int 1994; 4 (Suppl 1):7–1

[5] Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22; 723-735.

[6] Karasik D, Ferrari SL. Contribution of gender-specific genetic factors to osteoporosis risk. Ann Hum Genet 2008; 72:696–714.

[7] Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, et al. Peak bone mass. Osteoporos Int. 2000;11:985–1009.

[8] Eisman JA. Genetics of osteoporosis. Endocr Rev 1999;20:788-804.

- [9] Ralston SH. Genetics of Osteoporosis Proc Nutr Soc. 2007;66:158-65.
- [10] Grant SF, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene. Nat Genet. 1996;14:203-5.
- [11] Hsu YH, Kiel DP. Genome-wide association studies of skeletal phenotypes: What we have learned and where we are headed. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:E1958-77.
- [12] Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:231-236.
- [13] Rizzoli R, Bianchi ML, Garabedian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. Bone 2010;46:294-305.
- [14] Esterle L, Nguyen M, Walrant-Debray O, Sabatier J-P, Garabedian M. Adverse interaction of low-calcium diet and low 25(OH)D levels on lumbar spine mineralization in late-pubertal girls. J Bone Min Res. 2010;25:2392-8
- [15] Jackman LA, Millane SS, Martin BR, Wood OB, McCabe GP, Peacock M, Weaver CM. Calcium retention in relation to calcium intake and postmenarcheal age in adolescent females. Am J Clin Nutr. 1997;66:327-333.
- [16] Matkovic V. Calcium intake and peak bone mass Engl J Med 1992; 327: 119-20.
- [17] Välimäki MJ, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C, Laitinen K, Alhava E, Heikkinen J, Impivaara O, Mäkelä P, Palmgren J, Seppänen R, et al. Exercise, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass. Cardiovascular Risk in Young Finns Study Group. BMJ. 1994;309(6949):230-5.
- [18] Matkovic V. Calcium metabolism and calcium requirements during skeletal modeling and consolidation of bone mass. Am J Clin Nutr 1991;54(Suppl1):245S-260S.
- [19] Matkovic V, Ilich JZ, Andon MB, Hsieh LC, Tzagournis MA, Lagger BJ, Goel PK. Urinary calcium, sodium, and bone mass of young females. Am J Clin Nutr. 1995;62:417-25.
- [20] Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. Bone.2008;43:312-21.
- [21] Lee WT, Leung SS, Leung DM, Tsang HS, Lau J, Cheng JC. A randomized double-blind controlled calcium supplementation trial, and bone and height acquisition in children. Br J

Nutr. 1995;74:125–39.

[22] Khadilkar A, Das G, Sayyad M, et al. Low calcium intake and hypovitaminosis D in adolescent girls. *Arch Dis Child* 2007;92:1045

[23] Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010;376:180–8

[24] DeLucia MC, Mitnick ME, Carpenter TO. Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3539–45

[25] Cheng S, Lyytikäinen A, Kroger H, Lamberg-Allardt C, Alen M, Koistinen A, et al. Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10-12-y-old girls: A 2-y randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:1115–26.

[26] Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, et al. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7254.; Institute of Medicine Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press (US) 2011

[27] Bonjour JP, Ammann P, Chevalley T, Rizzoli R. Protein intake and bone growth. *Can J Appl Physiol* 2001;26(Suppl):S153–66.

[28] Bonjour JP, Schurch MA, Chevalley T, Ammann P, Rizzoli R. Protein intake, IGF-1 and osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7(Suppl 3):S36–42.

[29] Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S. Reversing sex steroid deficiency and optimizing skeletal development in the adolescent with gonadal failure. *Endocr Rev* 2005;8:150e65

[30] Riggs BL, Khosla S, Melton 3rd LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002;23:279e302

[31] Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng* 2006;8:455e98

[32] Bass SL, Saxon L, Daly RM, Turner CH, Robling AG, Seeman E, Stuckey S. The effect of mechanical loading on the size and shape of bone in pre-, peri-, and postpubertal girls: a study in tennis players. *J Bone Miner Res.* 2002;17(12):2274-80

[33] Nilsson M, Ohlsson C, Odén A, Mellström D, Lorentzon M. Increased physical activity is associated with enhanced development of peak bone mass in men: a five-year longitudinal

study. *J Bone Miner Res.* 2012;27(5):1206-14

[34] Ducher G, Courteix D, Meme S, Magni C, Viala JF, Benhamou CL. Bone geometry in response to long-term tennis playing and its relationship with muscle volume: a quantitative magnetic resonance imaging study in tennis players. *Bone* 2005;37(4):457-466

[35] Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CC Jr. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res.* 1991;6(11):1227-33

[36] Bass S, Pearce G, Bradney M, Hendrich E, Delmas P, Harding A, et al. Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gym-nasts. *J Bone Miner Res* 1998;13:500–7; Nordstrom A, Karlsson C, Nyquist F, Olsson T, Nordstrom P, Karlsson M. Bone loss and fracture risk after reduced physical activity. *J Bone Miner Res* 2005;20:202e7

[37] Warren MP, Goodman LR. Exercise-induced endocrine pathologies. *J Endocrinol Invest* 2003;26(9):873-878

[38] Cooper C, Dennison EM, Leufkens HG, Bishop N, van Staa TP. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. *J Bone Miner Res* 2004;19:1976–81

[39] Whiting SJ, Vatanparast H, Baxter-Jones A, Faulkner RA, Mirwald R, Bailey DA. Factors that affect bone mineral accrual in the adolescent growth spurt. *J Nutr.* 2004;134:696S-700S.

[40] Vatanparast H, Bailey DA, Baxter Jones ADG, Whiting SJ. Calcium requirements for bone growth in Canadian boys and girls during adolescence. *British J Nutr* 2010; 103: 575-80.

[41] Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Cellular activity on the seven surfaces of iliac bone: a histomorphometric study in children and adolescents. *J Bone Miner Res* 2006; 21:513–519

[42] Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002; 359:1841–1850

[43] Baxter-Jones AD, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL, Bailey DA. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: An estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1729–39.

[44] Bradney M, Karlsson MK, Duan Y, Stuckey S, Bass S, Seeman E. Heterogeneity in the growth of the axial and appendicular skeleton in boys: Implications for the pathogenesis of bone fragility in men. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1871–8

[45] Bailey DA, Martin AD, McKay HA, Whiting S, Mirwald R. Calcium accretion in girls and boys during puberty: A longitudinal analysis. *J Bone Miner Res.* 2000;15:2245–50

[46] Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1060e5.

[47] Nordstrom P, Neovius M, Nordstrom A. Early and rapid bone mineral density loss of the proximal femur in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1902–1908

[48] Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, Amin S, Rouleau PA, Khosla S. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res* 2008; 23:205–214

[49] Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone* 2007; 41:486–495

[50] Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ 3rd Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994; 15:551–555

[51] Ferrari SL, Chevalley T, Bonjour JP, Rizzoli R. Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty: an early marker of persistent bone fragility? *J Bone Miner Res* 2006;21:501–7.

[52] Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2006;21: 1489–95.

[53] Goulding A. Risk factors for fractures in normally active children and adolescents. *Med Sport Sci* 2007;51:102–20.

[54] Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, Gordon CM, Hans DB, Langman CB, Leonard MB, Kalkwarf HJ. Official positions of the international society for clinical densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:37–47.

[55] Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R. Influence of age at menarche on forearm bone microstructure in healthy young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2594–2601

[56] Cohen A, Liu XS, Stein EM, McMahon DJ, Rogers HF, Lemaster J, Recker RR, Lappe JM, Guo XE, Shane E. Bone microarchitecture and stiffness in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4351–4360.

ANÁLISIS DE LAS RECOMENDACIONES DE CALCIO Y VITAMINA D A LA LUZ DEL CONOCIMIENTO ACTUAL

Adriana Fernandez

adrianafernandezlp@gmail.com

- *Pediatra Especialista en Nutrición Infantil.*
- *Jefa del Servicio de Nutrición y Dietoterapia del Hospital de Niños de La Plata.*
- *Miembro del Programa de Rehabilitación y Trasplante Intestinal de la Fundación Favalaro, Buenos Aires.*

Miriam Tonietti

mtonietti@yahoo.com.ar

- *Médica pediatra. Especialista en Nutrición infantil.*
- *Médica de planta del Servicio de Nutrición y Diabetes Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.*

RESUMEN

Las recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D han sido revisadas y modificadas en el año 2010 por el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM). Esta inquietud surgió debido al importante aporte de diferentes autores en relación con el mayor conocimiento de la salud ósea y la asociación de la vitamina D con diferentes enfermedades crónicas. Dicha revisión concluyó que el calcio y la vitamina D son críticos para la salud ósea, pero no encontró evidencia significativa para realizar recomendaciones en otras condiciones clínicas, tales como cáncer, enfermedad cardiovascular, diabetes e inmunidad, en las que la vitamina D ha cobrado gran importancia en los últimos años.

Las recomendaciones actuales de calcio son superiores a las establecidas en el documento anterior del año 1997 para algunos grupos poblacionales. La mayor preocupación actual en relación con las recomendaciones de calcio, es cómo lograr una ingesta adecuada.

A pesar de las definiciones establecidas en el documento IOM 2010 para vitamina D, algunos autores sostienen opiniones opuestas, y otros definen consensos para poblaciones definidas que no coinciden con las de dicho documento. Estas controversias surgen en la mayoría de los

casos sobre el valor límite que define la deficiencia de vitamina D. En el caso de niños y adolescentes la revisión de las recomendaciones de diferentes sociedades científicas muestra gran variabilidad.

I. INTRODUCCIÓN

El calcio y la vitamina D son, sin duda, nutrientes esenciales para el cuerpo humano. La fisiología y los requerimientos de calcio y vitamina D están finamente relacionados, en lo que se ha descrito como un “caso extremo” de relación nutriente-nutriente. Las revisiones actuales sobre las recomendaciones de calcio y vitamina D intentan responder cuáles son los procesos en los que intervienen estos nutrientes, y cuánto es necesario de cada uno para lograr el efecto deseado [1].

En los últimos 10 años ha surgido un interés creciente sobre la vitamina D y su rol en el cáncer, la inmunidad, diabetes o prevención de la eclampsia. Sin embargo, no se ha podido reunir evidencia suficiente para que estas patologías sean consideradas en las recomendaciones actuales, las cuales se basan exclusivamente en criterios de salud ósea. Existen asimismo controversias en relación con el valor que define adecuadamente la deficiencia de vitamina D y, por lo tanto, diferentes estudios muestran datos muy variables en relación con su incidencia en la población.

Las recomendaciones de vitamina D deberían considerar su síntesis en la piel por la exposición solar (su principal fuente). La dificultad para determinar este factor complica en algunos aspectos el análisis de datos en diferentes estudios poblacionales para establecer las recomendaciones. Tampoco existe un consenso que indique cuál es la mínima exposición solar sin riesgo de que la misma aumente la posibilidad de cáncer de piel.

En relación con el calcio, la principal preocupación en relación con las actuales recomendaciones es cómo alcanzar los valores recomendados con una adecuada ingesta.

Si bien en el presente capítulo analizaremos las recomendaciones de calcio y vitamina D por separado, muchas de las publicaciones referidas en este capítulo analizan intervenciones con ambos nutrientes.

II. RECOMENDACIONES 1997 Y NUEVAS RECOMENDACIONES IOM 2010 DE CALCIO

II.A. CALCIO

Los métodos habituales para establecer las recomendaciones dietéticas (RD) de un nutriente son el método factorial y el método de balance. En los últimos años, las recomendaciones anteriores se han modificado en base al avance en los conocimientos sobre biodisponibilidad de cada nutriente y a la posibilidad del uso de nuevos indicadores para la evaluación nutricional del mismo.

La adaptación del organismo a amplios rangos de ingestas de calcio ha dificultado la adecuada evaluación del estado nutricional del mismo. Es por ello que las recomendaciones de ingesta han sido sumamente variables de acuerdo con la metodología y a los criterios utilizados.

En la primera mitad del siglo XX, se realizaron estudios de balance para establecer las ingestas recomendadas (IR) de calcio para el adulto. En el año 1962 [2], tomando como base distintos estudios epidemiológicos y radiológicos, la FAO consideró que esas estimaciones eran excesivas y propuso disminuir las recomendaciones, lo que resultó en una subestimación de las necesidades.

Hacia finales del siglo XX se ha podido determinar a través de estudios de densitometría ósea el contenido total corporal de calcio y reconocer que la máxima densidad mineral del hueso se alcanza entre los 20 y 30 años. De ese modo, cobró importancia el concepto de que una ingesta adecuada de calcio durante el crecimiento permite asegurar el desarrollo del potencial genético hacia la tercera década de la vida, que se traduce en una reducción del riesgo de osteoporosis y fracturas en la adultez.

En el año 1997, el Comité de Nutrición de EE.UU. concluyó que, ante la falta de un indicador bioquímico adecuado para reflejar el estado nutricional de calcio y frente a la poca exactitud de los métodos de balance para establecer la máxima retención, las RD (Recomendaciones Dietéticas, en inglés RDA: *Recommended Dietary Allowances*) fueran expresadas como Ingesta Adecuada (IA) para todos los grupos de edad, sin poder definir el requerimiento promedio estimado (EAR) (ver Tabla 1). De este modo, se establecieron las primeras recomendaciones de calcio y vitamina D, que fueron publicadas por el IOM en 1997 (DRI of IOM, 1997) [3].

TABLA 1. DEFINICIONES DE LAS RECOMENDACIONES DIETÉTICAS (RD).

Recomendación	Definición
Requerimiento medio estimado (EAR)	Ingesta diaria de un nutriente que se considera adecuada para cubrir las necesidades de la mitad de los individuos de edad y género determinados.
Ingesta dietética recomendada (RDI)	Ingesta dietética diaria suficiente para cubrir las necesidades de un nutriente de casi todos los individuos sanos (97-98%) de un grupo de edad y géneros determinados (2 DE por encima de las EAR).
Ingestas adecuadas (AI)	Cantidad diaria de un nutriente cuando no existen datos suficientes para estimar las recomendaciones, valor de ingesta aproximado.
Nivel de ingesta máxima tolerable	(UL) cantidad máxima de un nutriente que se puede ingerir sin riesgo para la salud.

En el año 2010, la Academia Nacional de Ciencias de EE.UU. elaboró un nuevo documento en base a la información disponible en 1997, evaluando nuevos datos aportados por estudios de balance de calcio, contenido mineral óseo, densidad mineral

ósea, riesgo de fracturas y nueva información en diferentes grupos de edades. La integración de todos los datos ha permitido generar las EAR y RDI para todas las edades, excepto los lactantes en el primer año.

El desarrollo de las RD para calcio se basa en individuos que cubren sus requerimientos de vitamina D. Para las RD de vitamina D, igualmente se asume que se cubren los requerimientos de calcio. Es importante destacar que los requerimientos de calcio se alcanzan siempre y cuando se aseguren ingestas proteicas adecuadas según grupo etario.

En el caso de las RD para calcio y vitamina D, los valores se expresaron como EAR y RDI o IA. También se han estimado los niveles superiores tolerables (UL). Los datos disponibles actualmente sobre los resultados en hueso pueden ser usados para estimar EAR y RDI para calcio y vitamina D en todas las edades excepto para los lactantes.

II.B. NUEVAS RECOMENDACIONES DE INGESTA DE CALCIO SEGÚN EDAD (IOM 2010)

Las recomendaciones de ingesta de calcio (IOM 2010) pueden observarse en la Tabla 2.

TABLA 2. DEFINICIONES DE LAS RECOMENDACIONES DIETÉTICAS (RD).

Grupo Etario	AI	EAR	RDI
Infantes			
0 a 6 meses	200 mg	-	-
6 a 12 mese	260 mg	-	-
Niñas y Niños			
1 a 3 años	-	500 mg	700 mg
4 a 8 años	-	800 mg	1.000 mg
Hombres			
9 a 13 años	-	1.100 mg	1.300 mg
14 a 18 años	-	1.100 mg	1.300 mg
19 a 30 años	-	800 mg	1.000 mg
31 a 50 años	-	800 mg	1.000 mg
51 a 70 años	-	800 mg	1.000 mg
> a 70 años	-	1.000 mg	1.200 mg
Mujeres			
9 a 13 años	-	1.100 mg	1.300 mg
14 a 18 años	-	1.100 mg	1.300 mg
19 a 30 años	-	800 mg	1.000 mg
31 a 50 años	-	800 mg	1.000 mg
51 a 70 años	-	1.000 mg	1.200 mg
> a 70 años	-	1.000 mg	1.200 mg

TABLA 2. DEFINICIONES DE LAS RECOMENDACIONES DIETÉTICAS (RD) (CONTINUACIÓN).

Grupo Etario	AI	EAR	RDI
Embarazadas			
14 a 18 años	-	1.100 mg	1.300 mg
19 a 30 años	-	800 mg	1.000 mg
31 a 50 años	-	800 mg	1.000 mg
Madres lactantes			
14 a 18 años	-	1.100 mg	1.300 mg
19 a 30 años	-	800 mg	1.000 mg
31 a 50 años	-	800 mg	1.000 mg

Fuente: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL and Catharine Ross, Christine L. Taylor, Ann L. Yaktine, and Del Valle HB, Editors; Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Institute of Medicine. The National Academies Press at http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13050.

- **Lactantes de 0 a 6 meses:** las cifras de ingestas aconsejadas para lactantes (IA) han sido estimadas en función de la composición promedio de la leche materna y/o en la ingesta promedio de calcio de niños sanos alimentados a pecho, con crecimiento adecuado. Ambos documentos, el de 1997 y el de 2010, llegan a cifras muy similares al considerar un consumo promedio de leche humana de 780 ml/día, que contiene un promedio de 259 ± 59 mg de calcio por litro. Si se acepta una absorción promedio del 60%, con ese volumen de leche se logra una retención de 120 mg/día de calcio. La IA para el niño durante los primeros seis meses de vida se estimó en 200 mg/día.
- Para **niños alimentados con fórmulas lácteas**, puede ser necesario considerar una ingesta mayor, por la menor biodisponibilidad del calcio en las fórmulas, lo que se traduce en una dificultad para lograr la misma retención respecto de los niños alimentados con leche materna (entre 50-140 mg/100 kcal) con una relación de calcio:fósforo de 1:1 a 2:1 [4].
- **Niños de 6 a 12 meses:** con la introducción de la alimentación complementaria partir del sexto mes, la ingesta de calcio puede variar de acuerdo con el tipo de alimento que se ingiere y sobre todo si se trata de alimentos fortificados [5]. Aunque los datos son escasos, se considera que los alimentos aportan alrededor de 140 mg/día. El consumo de leche materna en el segundo semestre se reduce a un promedio de 600 ml al día, con un contenido de calcio de 210 mg/l. Se ha estimado una IA de calcio entre los 6 y los 12 meses de edad de 260 mg/día. Estas cifras son similares a la recomendación de 270 mg/d del documento de 1997.
- **Niños y niñas de 1 a 3 años:** se consideró el aumento de masa ósea por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y un balance positivo de calcio, con retención promedio de 142 mg/d y absorción de 46%. A través del método factorial se estimó una ingesta media de 474 mg/día para cubrir las necesidades, por lo que se estableció una EAR de 500 mg/día. Asumiendo que un

30% más de retención cubre el 97,5% de la población de esta edad se llega a una RDA de 700 mg/día.

- **Niños de 4 a 8 años**, se revisaron los estudios de balance, evaluando las ingestas y las cifras de retención de calcio. Se tuvo en cuenta el aumento de masa ósea por DXA, balance positivo de calcio, con retención promedio de 140-160 mg/d y absorción de 30%: IA 800 mg/día. Usando el método factorial, se determinó que una ingesta de 800 mg/día cubre las necesidades para la acreción ósea. Asumiendo un 30% para cubrir el 97,5% de la población de esa edad, se propone una RDA de 1.000 mg/día.
- **Niños y adolescentes de 9 a 18 años**: las ingestas de calcio se establecieron en base al método factorial, a la retención de calcio para alcanzar el máximo de retención de calcio óseo (balance positivo de calcio, con retención promedio de 92-210 mg/d y absorción de 38%) y a los ensayos clínicos en los que el CMO (Contenido Mineral Óseo) y el aumento en la DMO (Densidad Mineral Ósea) se midieron por DXA en respuesta a ingestas variables de calcio. Las cifras en mujeres para lograr la máxima retención deseable arrojaron valores entre 1.100 y 1.600 mg/día. Para los varones se calcularon por extrapolación de la ecuación obtenida en las mujeres. Por ello, de 9 a 18 años en ambos sexos se mantuvieron las cifras de 1300 mg/día.
- **Adultos 19 a 50 años**: hay evidencia de la menor acreción ósea en la adultez, por lo que el objetivo en este grupo etario es promover el mantenimiento del hueso y un balance neutro de calcio. Estudios de balance proveen una base razonable para estimar la EAR en 800 mg/día. La RDA se estima en 1.000 mg/día.
- **Adultos de 51 a 70 años**: comienza en esta edad el proceso natural de pérdida ósea, más temprano en las mujeres como resultado de la menopausia (50 - 55 años). Si bien alrededor de los 70 años, ambos sexos experimentan la pérdida, las mujeres tienen mayor riesgo por la mayor duración de la misma.

El objetivo de las recomendaciones de ingesta de calcio para este grupo biológico es minimizar el grado de la pérdida. Se consideran las recomendaciones de manera separada en ambos sexos. Ante la ausencia de evidencia de cambios esqueléticos significativos en hombres de esta edad, se mantienen las mismas EAR y RDA que para las personas de 31 a 50 años: EAR: 800 mg/día y RDA de 1.000 mg/día. En mujeres, el DMO se reconoce como un buen predictor de riesgo de fracturas, y aunque su relación con la ingesta de calcio en mujeres menopáusicas arrojó resultados variables, se lo considera un indicador adecuado para estimar las RDI. Se ha estimado la EAR de 1.000 mg/día y la RDA en 1.200 mg/día.

- **Hombres y mujeres mayores de 71 años**: la pérdida ósea y las fracturas osteoporóticas resultantes son los principales problemas de salud ósea en personas de más de 70 años. La estimación del riesgo de fractura es difícil por la limitada evidencia en relación con la ingesta de calcio. No hay estudios de balance

suficientes en personas mayores de 70 años. Por esta razón se determinó que un requerimiento algo superior a lo establecido en estudios de balance puede ser apropiado; un aumento de 200 mg/día se agrega a los requerimientos estimados, resultando en una EAR de 1.000 mg/día y una RDA de 1.200 mg/ día.

- **Embarazo:** basados en ensayos controlados y aleatorizados de suplementación de calcio durante el embarazo que no encuentran beneficio sobre la madre o el feto con ingesta adicional de calcio, se ha establecido que las EAR para mujeres no embarazadas y adolescentes son adecuadas para mujeres embarazadas y adolescentes. Además, la evidencia epidemiológica sugiere que la paridad tiene un efecto neutro o protector sobre la DMO y riesgo de fractura; y ocurren cambios fisiológicos que resultan en la duplicación de la absorción fraccional intestinal de calcio que cubre las necesidades maternas y compensa la transferencia fetal de calcio de 200-250 mg/día. Se establecen EAR de 800 mg/día para mujeres embarazadas y de 1.100 para adolescentes embarazadas, y las RDA de 1.000 y 1.300 mg/día respectivamente.
- **Lactancia:** basadas en la fuerte evidencia de los cambios fisiológicos de resorción ósea transitoria para proveer al lactante de calcio y, de estudios observacionales controlados y aleatorizados de que el aumento de la ingesta de calcio no suprime tal pérdida, las EAR para mujeres y adolescentes no lactantes resultan apropiadas en las mujeres lactando. EAR: 800 mg/día para mujeres y 1.100 mg/día para adolescentes lactando y RDA de 1.000 y 1.300 mg/día respectivamente.

II.C. RECOMENDACIONES DE UL PARA CALCIO

Para niños entre 9 y 18 años las UL se elevan considerando el crecimiento puberal comparando las UL para niños entre 1 y 8 años. Las UL de calcio para adultos se han establecido de acuerdo con la incidencia de de litiasis renal.

III. RECOMENDACIONES 1997 Y NUEVAS RECOMENDACIONES IOM 2010 DE VITAMINA D

III.A. VITAMINA D

El reporte IOM de 1997 concluyó que no se contaba con datos adecuados para establecer las EAR y RDA de vitamina D, dada la poca certeza sobre los niveles producidos por la exposición solar, los depósitos en el organismo y el contenido en la dieta.

En los últimos años el interés sobre vitamina D ha resurgido y nuevas propiedades y funciones han sido reconocidas [6]. Profesionales de la salud en los gobiernos de Canadá y EE.UU. se propusieron actualizar las RD establecidas en 1997 para vitamina D a la luz de los nuevos conocimientos.

Las fuentes dietarias de vitamina D incluyen algunos alimentos y los suplementos. Hay pocas fuentes alimentarias naturales de vitamina D: peces grasos, aceites de hígado de pescado y yema de huevo. Algunos alimentos son fortificados con vitamina D, debido al reconocimiento de la importancia de la vitamina D en la prevención del raquitismo.

El aporte de vitamina D por la leche humana es de aproximadamente 4,3 UI/100 kcal según datos del reporte USDA (*United States Department of Agriculture*), por lo cual los niños amamantados deben recibir suplementación. Según la Academia Americana de Pediatría (AAP) 2008, los lactantes alimentados con leche humana exclusiva deben recibir 400 UI desde los primeros días de vida así como aquellos lactantes que reciben menos de 250 ml/día de fórmula de inicio con adecuado contenido de calcio.

El contenido de vitamina D en las fórmulas de inicio fue establecido por la FDA en 40-100 UI de vitamina D cada 100 kcal y de 4.3 UI/100 kcal para las fórmulas de seguimiento, coincidiendo con las recomendaciones europeas del año 2006 [7].

La producción cutánea es la principal fuente de vitamina D. Esta, es producida en función de la cantidad de radiación UVB que llega a la dermis y de la disponibilidad de 7-dehidrocolesterol. Numerosos factores influyen en la síntesis: estación del año, uso de pantallas o protectores solares, IMC (Índice de Masa Corporal), pigmentación de la piel, latitud, tipo de vestimenta, cantidad de piel expuesta, polución ambiental, entre otros. También la edad es un factor determinante, ya que la síntesis de vitamina D declina en parte por alteraciones de la morfología de la piel.

Las recomendaciones actuales sobre los cuidados de la exposición solar [8] disminuyen al mínimo las posibilidades de producción cutánea de vitamina D lo cual constituye un tema de debate [9].

Debido a estas variaciones, el documento IOM 2011 decidió considerar la mínima exposición solar para todos los grupos etarios (poblaciones que habitan por encima del 55° latitud Norte).

Los valores de ingesta de vitamina D se definieron considerando la identificación de las funciones biológicas afectadas por la Vitamina D y la determinación de la concentración óptima de 25-hidroxi-vitamina-D (abreviada 25(OH)-D) necesaria para optimizar esas funciones. Se establecieron valores óptimos de 25(OH)-D en diferentes grupo etarios, diferentes razas, y en todos los casos -como ya mencionamos- se consideró la mínima exposición solar.

La deficiencia de vitamina D se presenta en personas de piel oscura, insuficiente exposición solar, obesidad, enfermedad hepática crónica, enfermedades malabsortivas, insuficiencia renal crónica y por el uso de ciertas drogas tales como antiepilépticos y glucocorticoides sistémicos. Produce inadecuada mineralización del esqueleto con el desarrollo de raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. El aporte adecuado de vitamina D ha sido asociado con la prevención, principalmente en niños y adolescentes, de infecciones (respiratorias, influenza), enfermedades inmunológicas (diabetes Tipo I, asma) y enfermedades cardiovasculares. En adultos se ha asociado la vitamina D con la prevención del deterioro neurológico y del cáncer [10, 11].

La vitamina D se deposita en el tejido adiposo. Este depósito orgánico tiene mecanismos de regulación no bien conocidos. Los niños, adolescentes y adultos obesos tienen valores inferiores de 25(OH)-D que la población con IMC normal, por lo que requerirían aportes mayores de vitamina D [12]. Sin embargo no se ha podido demostrar aún que el aumento de los aportes en la población obesa se correlacione con mayor salud ósea.

III.B. INDICADORES UTILIZADOS PARA DEFINIR LAS RECOMENDACIONES Y SUS LIMITACIONES

La concentración sérica de 25(OH)-D es considerada el mejor indicador, y su valor es el reflejo de la vitamina D proveniente de la ingesta y la exposición solar. Posee una vida media de 3 semanas y sus niveles son muy superiores a los de la 1,25(OH)-D.

En la actualidad existe gran controversia en la definición de cuál es el valor límite de 25(OH)-D asociado al estado de salud óptimo, ya que estos valores no se han definido mediante un proceso científico de consenso.

El IOM consideró que valores menores de 30 nmol/l se asocian con el aumento de riesgo de raquitismo, alterada absorción fraccional de calcio, y disminución del contenido mineral óseo en niños y adolescentes y adultos. Además, observó que existe poca evidencia para establecer un beneficio adicional en los indicadores de salud ósea con valores superiores a 50 nmol/l de 25(OH)-D.

El Comité de Expertos del IOM define los valores de 25(OH)-D relacionados con la salud ósea, que se describen a continuación.

- Riesgo de **deficiencia** de vitamina D con valores inferiores a **25(OH)-D <30 nmol/l**.
- Algunas personas en podrían estar en **riesgo potencial de deficiencia** con valores **entre 30–50 nmol/l**.
- La mayoría de las personas son **suficientes** con niveles **≥50 nmol/l**.

Existen limitaciones reconocidas en el uso de 25(OH)-D como único indicador ya que existen una serie de variables que se correlacionan con sus niveles: raza, latitud geográfica, vestimenta, uso de protectores solares, IMC (sobre todo masa grasa), volumen extracelular, entre otras.

Asimismo contamos con muy poca evidencia sobre la correlación de los niveles séricos de 25(OH)-D con diferentes aspectos de la salud, por lo que se discute si este único valor puede definir la deficiencia de vitamina D.

La 1,25(OH)-D es la forma activa de vitamina D pero no resulta útil como valor de referencia para determinar niveles óptimos de vitamina D, ya que presenta una vida media muy corta, no es regulada por la ingesta de vitamina D, siendo regulada por la hormona paratiroidea (PTH). Así, los niveles de 1,25(OH)-D pueden estar normales o

elevados como respuesta de un paratiroidismo secundario.

III.C. RECOMENDACIONES DE INGESTA DE VITAMINA D SEGÚN EDAD (IOM 2010)

Las RD de vitamina D de acuerdo con lo recomendado por el IOM se observan en la Tabla 2. Las AER son idénticas en todos los grupos etarios y reflejan la concordancia entre los niveles séricos de 25(OH)-D con las variables integradas de salud ósea, así como la falta del efecto de la edad sobre la respuesta a una dosis.

TABLA 3. REQUERIMIENTOS DE VITAMINA D SEGÚN DOCUMENTO IOM 2010.

Grupo Etario	AI	EAR	RDI
Infantes			
0 a 6 meses	400 IU (10 µg)	-	-
6 a 12 mese	400 IU (10 µg)	-	-
Niñas y Niños			
1 a 3 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
4 a 8 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
Hombres			
9 a 13 años	-	400 IU (10 µg)	-
14 a 18 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
19 a 30 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
31 a 50 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
51 a 70 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
> a 70 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
Mujeres			
9 a 13 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
14 a 18 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
19 a 30 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
31 a 50 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
51 a 70 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
> a 70 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
Embarazadas			
14 a 18 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
19 a 30 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
31 a 50 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
Madres lactantes			
14 a 18 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
19 a 30 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)
31 a 50 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)

Fuente: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL and Catharine Ross, Christine L. Taylor, Ann L. Yaktine, and Del Valle HB, Editors; Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Institute of Medicine. *The National Academies Press* at http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13050.

Los datos disponibles no son suficientes para establecer las EAR en menores de un año. A diferencia de lo que ocurre con el calcio, el contenido en la leche humana de vitamina D no aporta claridad sobre los requerimientos del lactante, ya que, como fue anteriormente comentado, el contenido de vitamina D en leche humana no es significativo.

- **Lactantes de 0 a 12 meses**, 400 UI por día. Hay muy pocos datos que permiten establecer que mantener una concentración de 25(OH)-D superior a 30 nmol/l y más probablemente cerca de 50 nmol/l, cubre adecuadamente las necesidades de la mayoría de los lactantes y asegura la acreción ósea. No hay reportes de deficiencias clínicas en lactantes que reciben 400 UI/día ya que esa ingesta mantiene niveles de 25(OH)-D de alrededor de 50 nmol/l.
- **Niños y adolescentes entre 1 y 18 años**: se establecen una EAR de 400 UI/día y una RDA de 600 UI. La base para establecer estos valores de referencia se desarrollaron con la determinación del nivel de 25(OH)-D y la ingesta estimada para lograr esa concentración (aproximadamente una media de 40 nmol/l, considerando que la máxima absorción fraccional de calcio se alcanza con 50 nmol/l).
- **Adultos de 19-50 años**: en este grupo etario, el objetivo de las recomendaciones está determinado por el mantenimiento de la salud ósea. Del mismo modo, los valores de requerimiento están establecidos en base a la ingesta requerida para alcanzar los niveles de 25(OH)-D medios de 40 nmol/l basadas en estas consideraciones y con exposición solar mínima se establecen las EAR en 400 UI y las RDA en 600 UI.
- **Adultos de 51 años y mayores**: en este grupo etario, el objetivo para establecer las RDA está puesto en los niveles de Vitamina D necesarios para mantener la masa ósea.
- **Adultos entre los 51 y 70 años**: se establecen las EAR de 400 UI para alcanzar niveles de 40 nmol/l y las RDA en 600 UI, para alcanzar niveles de 25(OH)-D de 50 nmol/l.
- **Adultos de más de 70 años**: la reducción del riesgo de fractura es el indicador más importante, no solo por el evento mismo, sino por el riesgo en la morbi-mortalidad asociada a las fracturas. Los factores que determinan el riesgo de fractura abarcan desde el estado funcional, neurológico, metabólico y físico. En este grupo etario, diferentes factores intervienen en la posibilidad de lograr adecuados niveles de 25(OH)-D tales como: alteraciones en la función renal, menor capacidad de síntesis en piel, menor producción endógena de vitamina D activa, aumento de PTH y alteraciones en la composición corporal, frecuente institucionalización, entre otros. Así, las RDA en adultos mayores de 70 años fueron elevadas en valores mayores a 2 DE usados en otros grupos, tomando evidencias sobre cambios en la MO y riesgo de fracturas.

- **Embarazo:** las EAR establecidas para mujeres no embarazadas y adolescentes parecen apropiadas para el embarazo: 400 UI/día y las RDA en 600 UI/día.
- **Lactancia:** basados en ensayos controlados y aleatorizados se ha establecido las EAR para mujeres lactantes y adolescentes en 400 UI/día y las DRA en 600 UI/día.

IV. DIFERENCIAS ENTRE LAS RECOMENDACIONES ACTUALES DE VITAMINA D SEGÚN IOM, ESTF/ IOF

Las diferencias planteadas por la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos (ESTF, Endocrinology Society Task Force) y la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) [13, 14] sobre los valores comunicados en el documento IOM 2010 se basan en los criterios utilizados para definir deficiencia de vitamina D. Según el IOM más del 97% de la población general está adecuada con un valor mayor de 50 nmol/l y el 50% presenta valores adecuados con un valor mayor de 40 nmol/l.

Las guías ESTF 2011 difieren de la guías IOM. Consideran que la deficiencia de vitamina D es común en todos los grupos analizados tomando como referencia los valores de corte establecidos por la IOM. Estas guías difieren también en aseverar que valores de 25(OH)-D se relacionan con menor número de caídas del adulto [15], niveles estables de PTH y máxima absorción de calcio. Algunos autores sugieren un punto de corte aún superior para determinar niveles aceptables de 25(OH)-D, proponiendo 80 nmol/l como el rango necesario para la absorción de calcio óptima [16].

La ESTF determina el uso de 75 nmol/l como nivel de máximo beneficios (máxima supresión de PTH) y establece 50 nmol/l como límite por debajo del cual existe deficiencia, razón por la que las recomendaciones son mayores para diferentes grupos etarios (Tabla 3). Las guías ESTF consideran grupos de riesgo en los cuales debiera realizarse dosaje de 25(OH)-D en forma rutinaria (Tabla 4).

TABLA 4. RECOMENDACIONES DE INGESTA DE VITAMINA D SEGÚN EL IOM 2010 Y LA ESTF 2011.

Grupo Etario	Recomendaciones de la IOM				Comité de recomendaciones para pacientes en riesgo de deficiencia de vitamina D	
	AI	EAR	RDI	UL	Requerimientos diarios	UL
Infantes						
0 a 6 meses	400 IU (10 µg)	-	-	1,000 IU (25 µg)	400 - 1,000 IU	2,000 IU
6 a 12 meses	400 IU (10 µg)	-	-	1,500 IU (38 µg)	400 - 1,000 IU	2,000 IU
Niñas y Niños						
1 a 3 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	2,500 IU (63 µg)	600 - 1,000 IU	4,000 IU
4 a 8 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	3,000 IU (75 µg)	600 - 1,000 IU	4,000 IU

TABLA 4. RECOMENDACIONES DE INGESTA DE VITAMINA D SEGÚN EL IOM 2010 Y LA ESTF 2011 (CONTINUACIÓN).

Grupo Etario	Recomendaciones de la IOM				Comité de recomendaciones para pacientes en riesgo de deficiencia de vitamina D	
	AI	EAR	RDI	UL	Requerimientos diarios	UL
Hombres						
9 a 13 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	600 – 1,000 IU	4,000 IU
14 a 18 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	600 – 1,000 IU	4,000 IU
19 a 30 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500 – 2,000 IU	10,000 IU
31 a 50 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500 – 2,000 IU	10,000 IU
51 a 70 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500 – 2,000 IU	10,000 IU
> a 70 años	-	400 IU (10 µg)	800 IU (2,0 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500 – 2,000 IU	10,000 IU
Mujeres						
9 a 13 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	600 – 1,000 IU	4,000 IU
14 a 18 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	600 – 1,000 IU	4,000 IU
19 a 30 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500 – 2,000 IU	10,000 IU
31 a 50 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500 – 2,000 IU	10,000 IU
51 a 70 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500 – 2,000 IU	10,000 IU
> a 70 años	-	400 IU (10 µg)	800 IU (2,0 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500 – 2,000 IU	10,000 IU
Embarazadas						
14 a 18 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	600 – 1,000 IU	4,000 IU
19 a 30 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500 – 2,000 IU	10,000 IU
31 a 50 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500 – 2,000 IU	10,000 IU
Madres lactantes						
14 a 18 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	600 – 1,000 IU	4,000 IU
19 a 30 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500 – 2,000 IU	10,000 IU
31 a 50 años	-	400 IU (10 µg)	600 IU (1,5 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500 – 2,000 IU	10,000 IU

TABLA 5. INDICACIONES PARA REALIZAR DOSAJE DE 25 (OH)-D DE RUTINA.

Raquitismo
Osteomalacia
Enfermedad renal crónica
Falla hepática
Síndrome de malaabsorción
Fibrosis quística
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad de Crohn
Cirugía bariátrica
Enteritis por radiación

TABLA 5. INDICACIONES PARA REALIZAR DOSAJE DE 25 (OH)-D DE RUTINA (CONTINUACIÓN).

Hiperparatiroidismo
Medicación
Anticonvulsivantes
Glucocorticoides
Medicación para el SIDA
Antifúngicos (ketoconazol)
Colestiramina
Adultos y niños africano-americanos e hispanos
Mujeres embarazadas y en lactancia
Adultos mayores con historial de caídas
Adultos mayores con historial de fracturas no traumáticas
Niños y adultos obesos (BMI > 30 kg/m ²)
Enfermedades granulomatosas
Sarcoidosis
Tuberculosis
Histoplasmosis
Coccidiomicosis
Beriliosis
Algunos linfomas

Fuente: Holick FH, Binkley NC, Bischoff-Ferrari, et al. Evaluation, treatment and prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Endocrinol Metabol*, July 2011, 96 (7): 1911-1930.

En el año 2012 el IOM publicó una respuesta a la ESTF [17] considerando estar de acuerdo con las recomendaciones por parte de la ESTF en relación con la identificación de grupos de riesgo, pero no en relación con las recomendaciones para la población sana. Los tres puntos principales en desacuerdo son: i) los valores de corte para definir la deficiencia de vitamina D (IOM sostiene que valores superiores a 50 nmol/l no otorgan mayores beneficios a la salud); ii) tampoco acuerdan que todas las personas con valores por debajo de 50 nmol/l son insuficientes; iii) la IOM no acuerda con todos los grupos identificados de riesgo por la ESTF.

V. CONSIDERACIONES DE OTRAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

De la revisión de recomendaciones sobre vitamina D de diferentes sociedades científicas surge la gran variabilidad que existe, sobre todo en las recomendaciones para niños y adolescentes [18]. Comentaremos a continuación algunas de estas recomendaciones.

Si bien la revisión sistemática de la evidencia actual concluyó que la suplementación con vitamina D no mostró efectos significativos sobre la densidad ósea de niños y adolescentes [19], la **Sociedad de Adolescencia de USA** (*Society of Adolescent Health and Medicine*, SAHM) publica en el año 2013 recomendaciones para este grupo etario, en las cuales recomienda suplementar a todo adolescente sano con 600 UI de vitamina D (D3) y al menos 1000 UI a aquellos que muestren riesgo de insuficiencia (piel pigmentada, uso permanente de protectores solares, obesidad) [20].

El **Comité de Nutrición de la Sociedad Francesa** en el año 2012 [21] publicó recomendaciones muy superiores a las IOM 2010 para niños y adolescentes, teniendo en cuenta la alta frecuencia de déficit de vitamina D en Europa sobre todo en el invierno: en Francia representan el 40% de los niños y adolescentes [22], en Reino Unido entre 10-20% de los adolescentes [23] e incluso lugares con mayor exposición solar, como Grecia, reportan deficiencia en el 47% de los adolescentes [24]. En estos estudios se sugiere sostener las recomendaciones ya establecidas con anterioridad: para la mujer embarazada 80.000 a 100.000 UI dosis al comienzo del 7º mes de embarazo, en lactantes con leche de madre exclusiva 1.000-1.200 UI/día, niños menores de 18 meses con fórmulas fortificadas con D3 sumar 600/800 UI/día y si reciben leche de vaca 1.000-1.200 UI/día, niños de 18 meses a 5 años: dos dosis en invierno de 80.000 a 100.000 UI, igual dosis para adolescentes entre 10 a 18 años.

La **Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición** (ESPGHAN) realizó una actualización de las recomendaciones en este año, siendo las mismas muy diferentes a las de la Sociedad Francesa [25]. En este documento se recomiendan los niveles de 25(OH)-D mayores a 50 nmol/l para determinar suficiencia y valores por debajo de 25 nmol/l para determinar insuficiencia. La suplementación sugerida es de 400 UI/día de vitamina D para todos los lactantes haciendo hincapié en el compromiso por parte de los pediatras en hacer cumplir esta indicación y para niños y adolescentes, mejorar la dieta, controlar el IMC y realizar actividades al aire libre.

La **Academia Americana de Pediatría (AAP)**, en el año 2008, recomendó que todos los niños amamantados reciban un suplemento de vitamina D de 400 UI a los pocos días del nacimiento, al igual que aquellos lactantes que reciban menos de un cuarto litro de fórmula fortificada por día.

Si revisamos las recomendaciones de las sociedades del Cono Sur, podemos observar que la **Sociedad Argentina de Pediatría (SAP)** es coincidente con la AAP. En el caso de **Chile** las Guías de Alimentación publicadas en el 2005 indican la suplementación de 200 UI desde el mes de vida y hasta el año de edad a los lactantes con leche humana exclusiva o bien que reciban menos de 500 ml de fórmula fortificada [26].

La **Sociedad Uruguaya de Pediatría (SUP)** publicó en el año 2012 sus recomendaciones sobre vitamina D (27) donde indica suplementar a todos los niños con 400 UI durante el primer año de vida, y hasta los dos años en niños nacidos en invierno, prematuros, recién nacidos con retardo de crecimiento intrauterino, gemelares y niños de raza negra.

Las recomendaciones para niños que viven en el extremo sur de nuestro continente no han sido consensuadas hasta la actualidad. La información sobre deficiencia de vitamina D en la Patagonia en niños fue del 2,8% (28), según el informe de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. En el año 2012 Tau y colaboradores [29] realizaron un estudio sobre niños viviendo en la ciudad de Ushuaia (55° latitud Sur) en el que sugieren la aplicación de dos dosis de 100.000 UI de vitamina D en el otoño y la primavera a niños sanos viviendo en esa latitud.

VI. ÁREAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA

De la lectura de los diferentes documentos surge que en relación con la vitamina D quedan muchas áreas pendientes de ser revisadas para lograr un verdadero consenso sobre sus recomendaciones. Diferentes autores en sus publicaciones definen las áreas que se describen a continuación, entre otras.

- La relación dosis-respuesta y sus efectos sobre la salud.
- El impacto de la exposición solar y el establecimiento de los riesgos de la misma.
- Los alcances de la 25(OH)-D como biomarcador.
- Los puntos de corte para definir deficiencia y su asociación lineal en relación a la ingesta.
- La definición de los grupos de riesgo que requieren de suplementación.
- Sin duda, las recomendaciones que aseguren beneficios en la población por fuera de la salud ósea.

VII. BIBLIOGRAFÍA CITADA

[1] Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Institute of Medicine. Academic Press 2011.

[2] Necesidades de calcio, Informe Técnico FAO/OMS N 230. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_230_spa.pdf, consultado el 14 de octubre de 2013.

[3] Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.

<http://www.iom.edu/Reports/1997/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-Phosphorus-Magnesium-Vitamin-D-and-Fluoride.aspx>, consultado el 14 de octubre de 2013.

[4] Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, Hock QS, Jirapinyo P, Lonnerdal B, Pencharz P, Pzyrembel H, Ramirez-Mayans J, Shamir R, Turck D, Yamashiro Y, Zong-Yi D. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 (41): 584-99.

[5] Fernandez A, Sosa P, Setto D, Desantadina V, Fabeiro M, Martinez MI, Piazza N, Casavalle P, Tonieti M, Vacarezza V, de Grandis S, Granados N, Hernandez J. Calcio y nutrición. 2011. <http://www.sap.org.ar/docs/calcio.pdf>, consultado el 14 de octubre de 2013.

[6] Yetley EA, Brulé D, Cheney MC, Davis CD, Esslinger KA, Fischer PW, Friedl KE, Greene-Finestone LS, Guenther PM, Klurfeld DM, LAbbe MR, McMurry KY, Starke-Reed PE, Trumbo PR. Dietary Reference Intakes for Vitamin D: justification for a review of the 1997 values. *Am J Clin Nutr.* 2009 (89): 719-27.

[7] Infant Formulae and follow-on formulae and amending Directive 1992/21/EC. Official Journal of the European Union. 2006.

[8] Las radiaciones ultravioleta y la salud humana. OMS. Nota 305. 2009. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs305/es/>, consultado el 14 de octubre de 2013.

[9] Zlotkin S. Vitamin D concentrations in Asian children living in England. Limited vitamin D intake and use of sunscreens may lead to rickets. *BJM.* 1999 (318): 1417.

[10] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 (357):266-81

[11] Christakos S, De Luca HF. Vitamin D: is there a role in extraskeletal health? *Endocrinology.* 2011 (152): 2930-6

[12] Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of Vitamin D in Obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 (72): 690-3.

[13] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Guidelines for preventing and treating Vitamin D Deficiency and insufficiency revisited. *J Clin End Metab.* 2012 (97): 1153-1158.

[14] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment and prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Endocrinol Metabol.* 2011 (96): 1911-1930.

- [15] Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourechi MM, Almandoz JP, Mullan RJ, Lane MA, Liu H, Erwin PJ, Hensrud DD, Montori VM. The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 (96): 2997-3006.
- [16] Weaver CM, Fleet JC. Vitamin D requirements: Current and future. *Am J Clin Nutr.* 2004 (80): 1735S- 9S.
- [17] Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Manson JE, Mayne ST, Ross AC, Shapses SA, Taylor CL. IOM Committee members respond to Endocrine Society Vitamin D Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 (97): 1146-1152.
- [18] Onal H, Adal E, Alpaslan S, Ersen A, Aydin A. Is daily 400 UI of Vitamin D supplementation appropriate for every country: a cross-sectional study. *Eur J Nutr.* 2010 (49): 395-400
- [19] Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in health children: Systematic review and meta-analysis. *BJM.* 2011 (342): 7254-65.
- [20] Society for Adolescent Health and Medicine. Recommended Vitamin D intake and management of low Vitamin D status in adolescents: a position Statement of the Society for Adolescent Health and Medicine. *Journal of Adolescent Health.* 2013 (52): 801-803.
- [21] Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, Darmaun D, Dupont C, Frelut ML, Ghisolfi J, Girardet JP, Goulet O, Hankard R, Rieu D, Simeoni U, Turck D; Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of pediatrics. *Archives de Pédiatrie.* 2012 (19): 316-328.
- [22] Duhamel JF, Zeghoud F, Sempé M, Boudailliez B, Odièvre M, Laurans M, Garabédian M, Mallet E. Prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'adolescent et le préadolescent. Étude interventionnelle multicentrique sur les effets biologiques d'un apport répété de 100.000 UI de vitamine D3. *Arch Pédiatr.* 2004 (7): 148-53.
- [23] Cashman KD. Vitamin D in childhood and adolescent. *Postgrad Med J.* 2007 (83): 230-5.
- [24] Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, Soukakos P, Papadopoulou ZL, Challa A. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int.* 2005 (77): 348-55.
- [25] Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy paediatric population: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013.

[26] Guía de alimentación hasta la adolescencia. Gobierno de Chile, 2005. Vitamina D. pág. 27.

[27] Estefanell C, Olivera R, Satriano R, Tanzi MN. Pauta de Vitamina D. *Arch Pediatr Urug.* 2012 (83): 24-27.

[28] Durán P, Mangialavori G, Biglieri A, Kogan L, Abeyá Gilardon E. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). *Arch Argent Pediatr.* 2009 (107): 397-404.

[29] Tau C, Ciriani V, Scaiola E, Acuña M. Twicw single doses of 100.000 UI of Vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of Vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina. *J Steriod Biochem. Mol Biol.* 2007 (103): 651-4.

CÓMO SATISFACER LAS RECOMENDACIONES DE CALCIO A TRAVÉS DE LA ALIMENTACIÓN

Sergio Britos

sbritos@nutrinfo.com.ar

- *Lic. en Nutrición*
- *Profesor Regular Asociado, Escuela de Nutrición, Facultad de Medicina, UBA.*
- *Director del Centro de Estudios sobre Políticas y Economía de la Alimentación (CEPEA).*

Graciela González

licgonzalezg@gmail.com

- *Licenciada en Nutrición*
- *Jefa División Alimentación y Dietoterapia Hospital Juan A. Fernández. Ciudad de Buenos Aires*

Edgardo Ridner

eridner@intramed.net

- *Médico Especialista en Nutrición, Hospital Sirio Libanés*
- *Profesor Instituto Barceló y U.B.A.*

RESUMEN

El calcio es un nutriente escaso en los alimentos. Las partes comestibles de los organismos animales contienen cantidades muy bajas, y la mayor parte de los vegetales y microorganismos que usamos para comer tampoco son particularmente ricos en calcio. Una pregunta interesante es por qué esta situación ha persistido a lo largo de la evolución sin producirse cambios adaptativos en una especie que claramente ha tenido éxito en multiplicarse y dominar el planeta. Posiblemente la respuesta esté en la misma pregunta. El ser humano no necesita vivir mucho para reproducirse. Y las consecuencias de la escasez de calcio recién se observan cuando declina la fertilidad del ser humano. Nuestra genética egoísta no precisó de calcio en la prehistoria. La lactancia materna, la caza y la recolección fueron suficientes para las primeras tres décadas de la vida.

El desarrollo de la agricultura permitió la introducción de la leche y la posibilidad de una selección voluntaria de los alimentos, y entre los muchos cambios que introdujo vino a solucionar involuntariamente el dilema del calcio. Es poco probable que nuestros antepasados hayan vinculado el consumo de lácteos con la salud ósea de los adultos mayores, ya que este alimento fue valorado por diferentes motivos, pero la fisiología contemporánea observó tempranamente la fragilidad del balance cálcico marcado por la poca disponibilidad en los alimentos y la pérdida inevitable a lo largo de la vida.

La elección de los alimentos es mucho más que una simple suma de necesidades. En este capítulo se repasarán los alimentos fuente, su accesibilidad y biodisponibilidad, mencionando las interacciones de la matriz alimentaria. Se pondrá especial énfasis en la diversidad de situaciones que se presentan a lo largo de la vida, incluyendo el efecto del estado de salud del individuo, y las oportunidades educativas y sociales que pueden contribuir a obtener los beneficios para la salud de un adecuado balance de calcio.

I. FUENTES DE CALCIO

I.A. INTRODUCCIÓN

El calcio es uno de los minerales que presenta los mayores requerimientos de todos los micronutrientes y el que menos se aprovecha de la dieta. Entre las fuentes dietéticas de calcio se encuentran la leche y los productos lácteos, como yogures y quesos, que constituyen la fuente por excelencia de este mineral, seguidos por los huesos de pescado, frutos secos, hojas verdes y legumbres.

Una forma sencilla de apreciar la importancia que puede tener cada alimento es agruparlos por su contribución a la ingesta diaria como se esquematiza en la Tabla 1.

TABLA 1. CONTENIDO DE CALCIO SEGÚN GRUPO DE ALIMENTOS.

Contenido de calcio por porción	Alimento
> 200 mg	Leche, queso y yogur- Alimentos fortificados
100 a 200 mg	Legumbres, algunos frutos secos , semillas, hueso comestible de pescado
50 a 100 mg	Casi todos los vegetales y frutas

Para alcanzar las recomendaciones, que suelen ser mayores a 1.000 mg, y respetando la conveniencia de una alimentación variada, es recomendable la inclusión de todos los grupos de alimentos especialmente lácteos, legumbres y/o frutos secos, vegetales y frutas. Un ejemplo del contenido de calcio de diferentes lácteos se presenta en la Tabla 2, adaptada con porciones sugeridas y contenido mineral aproximado de algunos alimentos.

TABLA 2. CONTENIDO DE CALCIO POR ALIMENTO Y POR PORCIÓN.

Alimento	Porción	Contenido de calcio (mg)
Leche parcialmente descremada	1 taza (200 ml)	246
Leche Extracalcio entera/descremada	1 taza (200 ml)	280
Leche en polvo	2 cdas. soperas (26 g)	213
Yogur	1 pote de 200 g	246
Yogur Extracalcio	1 pote (120 g)	500
Queso untable	30 g	100
Queso fresco (tipo Port Salut)	30 g	210
Queso de máquina (tipo Dambo)	50 g	440
Queso de rallar	30 g	210

I.B. ENRIQUECIMIENTO

La mayoría de los productos enriquecidos son adecuados en situaciones en las que se requiere una suplementación, sin pasar por alto que lo más recomendable es cubrir las ingestas recomendadas con una dieta equilibrada y saludable. Aunque actualmente no hay estudios que demuestren que estos productos puedan tener un efecto de “sobrenutrición”, es necesario no solo que estén regulados sino que se analicen sus efectos a largo plazo.

El calcio y el fósforo se añaden con frecuencia como un solo componente, en forma de fosfato de calcio. Las acciones de estos dos minerales están íntimamente relacionadas. Las formas grasas y deshidratadas se utilizan habitualmente como una fuente «natural» del calcio pero son muy caras en comparación con las formas inorgánicas. El sulfato de calcio, que puede obtenerse de depósitos naturales, está considerado como el mayor suplemento de calcio en panificación porque es económico y se absorbe correctamente por el tracto intestinal.

Sin embargo, en el enriquecimiento, no todo son ventajas. A nivel tecnológico, algunos fosfatos de calcio tienen la capacidad de modificar el pH del alimento, pueden insolubilizarse en el gluten y pueden interactuar con los ácidos pépticos, llegando a afectar la textura del alimento. Además, la adición directa de fuentes de calcio a jugos de frutas, como carbonato o hidróxido, puede contribuir a crear componentes que afecten al aroma.

I.C. EL CALCIO LÁCTEO

El calcio interacciona en el intestino con los demás componentes de la dieta; en consecuencia, algunos aminoácidos, péptidos, citratos, lactosa, fructooligosacáridos y otros glúcidos favorecen la absorción, mientras que ciertos compuestos como los fitatos (presentes en legumbres, cereales y semillas), oxalatos (presentes en hojas vegetales), ácidos grasos de cadena larga, fluoruros fosfatos y ciertas fibras pueden reducir la biodisponibilidad de calcio por la formación de complejos insolubles de calcio. Se ha encontrado que el fosfato tricálcico adicionado a bebidas de soja muestra una absorción 25% menor que en la leche de vaca, pero es superior que cuando se utiliza la combinación fosfatotricálcico/lactato de calcio en jugo de naranja.

Cuando la relación Ca/P es superior a 1, se favorecería la absorción del primero en un alimento lácteo, ya que favorece la biodisponibilidad. Cabe destacar que los prebióticos, entre ellos la inulina, favorecen su absorción.

El queso es un alimento completo, en el que están presentes entre otros nutrientes la caseína y el calcio. Como se ha comentado, el metabolismo del calcio y el fósforo están íntimamente relacionados. En general, el fósforo estimula la retención de calcio. Pero altas ingestas de fosfato (normalmente a partir de dietas hiperproteicas), pueden disminuir la absorción de calcio, pudiendo provocar, a la larga, problemas de descalcificación ósea.

Las proteínas de la leche pueden mejorar la biodisponibilidad, efecto que se suma a la influencia de la lactosa y la vitamina D, entre otros factores.

En un estudio de Torresani y colaboradores, se caracterizó el patrón de alimentación de un grupo de mujeres adultas en etapa posmenopáusica y se observó que el consumo de fósforo fue de $1.003,9 \pm 488$ mg/dl y el calcio fue de 639 ± 577 mg/d, pero no se encontró asociación significativa entre el consumo de calcio y la densidad mineral ósea (DMO) o la pérdida de talla [1].

En el Proyecto PESCE se evaluaron los alcances de las metas nutricionales de las prestaciones alimentarias de los comedores escolares estatales de la región del Gran Buenos Aires. Se concluyó que el aporte de leche fue menor a la meta para todos los Grupos etarios en Desayuno y Merienda. A su vez, se observó que la ración brindada al Grupo 1 (3 años) fue suficiente para alcanzar la meta para todos los nutrientes excepto el calcio, que fue cubierto solo en un 20%. Por su parte, en los Grupos 2 (4 a 8 años) y 3 (9 a 14 años), se obtuvieron coberturas de 29% y 15% para este mineral, respectivamente [2].

En un estudio transversal realizado con estudiantes universitarios de 19 a 30 años y de segundo a quinto año de la Carrera de Nutrición se observó que el consumo promedio de calcio alimentario en la población estudiada ($n = 178$) fue de $977,25$ mg \pm $455,89$ de calcio por día (Tabla 3). La frecuencia del desayuno (74%) se asoció positivamente con el consumo de leche. El promedio de consumo de calcio entre las alumnas que afirmaron consumir leche en el desayuno (1.072 mg \pm 473) fue significativamente mayor que de los alumnos que afirmaron consumir mate (629 mg \pm 269) o té (8.614 mg \pm 165) [3, 4].

En el mismo trabajo se describen las barreras más significativas del consumo de productos lácteos: aversión a bebidas lácteas, falta de hábito, costumbre de beber mate a toda hora. También en el mismo trabajo se evaluó la autopercepción y su relación con el consumo.

TABLA 3. RELACIÓN DE LAS RESPUESTAS SOBRE LAS BARRERAS AL CONSUMO DE PRODUCTOS LÁCTEOS Y LA INGESTA DE CALCIO ALIMENTARIO ($n = 178$).

Variable	Coefficiente de correlación ^b	Valor de p
Aversión	-0,120	NS
Intolerancia	-0,001	NS
Falta de hábito	-0,167*	0,026
Reducir grasa	0,060	NS
Bajar de peso	-0,039	NS
Alto precio	-0,071	NS
Ninguna barrera	0,221**	0,003
Autopercepción del consumo de calcio	-0,0407**	< 0,001

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). NS: no significativo.

Según datos de la Subsecretaría de Lechería del Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación y el Centro de la Industria Lechera, el consumo aparente por día es de 560 ml. En el primer semestre del año 2012 el porcentaje de consumo per cápita según productos fue del 58% de leche fluida (esterilizada-pasteurizada y chocolatada), 16% de quesos con un mayor consumo de quesos de pasta blanda en un 16%, seguidos de los de pasta semidura en un 13% [5].

Los grupos de los lácteos se consideran las fuentes alimentarias fundamentales del que según datos de la Hoja de Balance de Alimentos constituye desde años un nutriente crítico (adecuación de la disponibilidad al requerimiento inferior al 80%) por lo que su consumo tampoco llega a cubrir las necesidades. Desde esta perspectiva, en la elaboración de las Guías Alimentarias para la Población Argentina (2000) [6] se ha considerado una meta inferior a su requerimiento (800 mg) que se cubrirían con 2 tazas de leche o sus reemplazos, más una taza adicional en el caso de lactantes, niños, adolescentes y embarazadas.

I.D. EL CALCIO VEGETAL

Las personas con alimentación vegetariana estricta, al no consumir alimentos lácteos, pueden tener dificultades para cubrir los requerimientos de este mineral [7]. El calcio contenido en los vegetales tiene una biodisponibilidad baja, ya que algunas fibras limitan la capacidad de su absorción. Entre los factores inhibidores de la absorción también se encuentra el ácido oxálico. Las personas vegetarianas podrían cubrir la recomendación con el consumo de tofu fortificado, con sulfato de calcio, acelga, berro, espinaca, los pescados que se comen con espinas como cornalitos y sardinas y algunas semillas (almendras, nuez, sésamo). La ingesta de algunas algas también colabora con la dieta de las personas que adoptan esta alimentación, en particular las algas hijiki (100 g de algas secas, 1400 mg; 1/4 taza, 162 mg), tahini (2 cucharadas, 128 mg), wakame (1/4 taza seca, 104 mg), nori (100 g, 390 mg) [8].

A continuación, en la Tabla 4 se muestran algunos ejemplos de fuentes de calcio de origen vegetal [9].

TABLA 4. CONTENIDO DE CALCIO EN ALIMENTOS VEGETALES.

Alimentos por 100 g.	Calcio (mg)
Amaranto	162
Quínoa	112
Soja (porotos)	226
Lentejas	79
Garbanzos	150
Semillas de sésamo	1.160
Almendras (1 unidad = 1gramos)	234
Nueces	99
Espinaca cruda	95

II. EL CALCIO A LO LARGO DEL CICLO DE VIDA

II.A. GENERALIDADES

La ingesta diaria recomendada de calcio difiere según la edad, sexo y el estado fisiológico, en base a un conjunto de consideraciones relacionadas con su utilización y almacenamiento [10]. Sin embargo, las fuentes alimentarias de calcio varían entre esos grupos de población por motivos mucho más diversos, incluyendo disponibilidad, preferencias culturales o individuales, razones sociales y económicas e interacción con otros alimentos.

El principal destino del calcio es la formación del hueso durante el crecimiento y su mantenimiento en el adulto joven. En el adulto mayor la pérdida de calcio óseo ocurre cuando la tasa de reabsorción supera a la de neoformación, siendo esta la principal preocupación en el área de la salud por su relación con la incidencia de fracturas.

II.B. INFANCIA

El recién nacido a término tiene alrededor de 30 gramos de calcio casi todo en su esqueleto, y a partir de ese momento depende del ingreso alimentario. En el primer año de vida la fijación al hueso es proporcionalmente mayor y la fracción de absorción también está aumentada, próxima al 60% del presente en la leche materna [11]. Aunque hay notables variaciones, en promedio la leche materna contiene de 25 a 35 mg de calcio por 100 ml [12]. Las fórmulas infantiles estudiadas hace tiempo solían presentar menor tasa de absorción y por ese motivo suelen formularse con mayor contenido de calcio. La leche vacuna entera contiene en promedio 110 a 120 mg de calcio por 100 ml [13]. Esto crea una dispersión en la ingesta durante esta edad en la que la lactancia materna debería constituir una fuente suficiente con cerca de 200 mg diarios.

II.C. NIÑEZ Y ADOLESCENCIA

Este es el período de mayor influencia en la masa ósea del adulto y por lo tanto es un determinante del riesgo de fracturas en etapas avanzadas de la vida. Entre el inicio de la pubertad y la mitad de la adolescencia hay un período de 3 a 5 años en el cual la incorporación de calcio es máxima, tanto por la influencia hormonal como por la velocidad de crecimiento. En esta ventana se pueden llegar a incorporar de 300 a 400 mg de calcio diarios [14]. Como la fracción de absorción ya es la del adulto [15], en torno al 22/25%, alcanzar la ingesta recomendada adquiere un valor especial. La problemática específica del adolescente temprano es la transición entre los hábitos alimentarios familiares y los propios de su nuevo entorno social, altamente influenciados por la búsqueda de la propia identidad. La cuidadosa observación de

los adultos cercanos y en especial la formación escolar deberían orientar los esfuerzos para mantener alimentos fuente en la comida cotidiana, muchas veces percibidos como infantiles (lácteos fluidos) o de adultos (quesos y vegetales).

Una tendencia en crecimiento es la comida fuera de la casa, ya sea en comedores escolares o comprada en comercios por quienes tienen acceso. El efecto es un desplazamiento de alimentos programados con criterio nutricional, ya sea espontáneo o planificado, por otros elegidos por impulso, disponibilidad o economía. Las fuentes de calcio tales como lácteos, leguminosas y vegetales suelen ser excluidos de estas ocasiones ampliando la brecha entre la recomendación y la ingesta real.

II.D. ADULTO JOVEN

El pico de masa ósea, determinado en conjunto por factores genéticos, ingesta acumulada de calcio y actividad física, se alcanza tempranamente en el adulto joven [16]. A esta edad el balance de calcio tiende a ser neutro. El objetivo en esta etapa de la vida es claramente evitar una pérdida precoz de la masa ósea, habitualmente de 1.200 g en la mujer y 1.400 g en el hombre. Considerando que es el período más prolongado de la vida, es posible que la recomendación se oriente más hacia la ingesta variada y estable de alimentos fuentes de calcio como estrategia de prevención del balance negativo esperable a edades más avanzadas [17].

II.E. EMBARAZO

En mujeres sanas, durante la gestación se incrementa notablemente la absorción intestinal de calcio, independientemente de la ingesta [18]. Por lo tanto, no parecería necesario adoptar conductas especiales durante la misma, excepto que se superponga con la adolescencia, en cuyo caso debería vigilarse con mayor atención la adherencia a las recomendaciones.

II.F. LACTANCIA

En los 6 a 9 meses de lactancia la concentración de calcio en la leche parece ser independiente de la ingesta materna [19], y la reabsorción ósea está marcadamente aumentada. La cantidad total de calcio entregada al hijo podría ser recuperada en el período siguiente a la lactancia, salvo que exista deuda previa o baja expectativa de recuperación. Esto está fuertemente ligado a factores socioeconómicos o situaciones específicas de la salud. Como el estado de mineralización previa es difícil de evaluar sistemáticamente, y el futuro reproductivo o alimentario también, parece razonable asegurar las fuentes de calcio durante este período.

II.G. ADULTO MAYOR

Más que la edad debería ponerse atención a la aparición de circunstancias que puedan afectar la función ósea. Esto abre un amplio margen para establecer la frontera y requiere un análisis multifacético [20].

El umbral de preocupación podría definirse por el riesgo de un balance cálcico negativo, donde la reabsorción supera la formación. Además de la ingesta de calcio hay otros factores incluyendo hormonales, estilo de vida y genéticos.

Entre los puntos a focalizar deben incluirse:

- Dificultades económicas: el ingreso del adulto mayor siempre es inferior al que tenía en edad activa, llevándolo a elegir su alimentación por razones de costo. El calcio no es un ingrediente barato.
- Dificultades masticatorias: la selección de alimentos puede estar influenciada por la conveniencia de adaptarse a la situación de la dentadura, frecuentemente mala, y eso excluye a quesos, legumbres y muchos vegetales.
- Dificultades sociales: tanto la compra como la preparación de los alimentos puede verse dificultada por problemas cognitivos, motores y especialmente por la falta de motivación. La soledad es un factor determinante de las elecciones alimentarias.
- Disminución de movilidad: hay una importante declinación en la actividad física, perdiéndose el principal factor que estimula la fijación de calcio.
- Intercurrencias y polimedicación: numerosas condiciones de salud, que no son exclusivas del adulto mayor pero aumentan su prevalencia con la edad, pueden afectar la absorción o la excreción de calcio. La patología gastrointestinal, tanto orgánica como funcional, condiciona fuertemente la elección de alimentos, y es poco frecuente que en la atención primaria se formulen recomendaciones para mantener las fuentes de calcio si no hay indicadores claros de desmineralización que ya requieran intervención farmacológica.

Dado que esta edad es la que puede presentar la patología que se intenta prevenir, es razonable que el abordaje alimentario de la carencia de calcio sea integral y contemple todas las situaciones frecuentes en esta etapa de la vida.

III. SEGURIDAD

Son escasos los indicios que sugieren que el aporte excesivo de calcio puede ser nocivo para las personas sanas. Las ingestas recomendadas de este mineral están alrededor de 800 mg en adultos y ascienden a 1.200 mg en niños o embarazadas. La hipercalcemia debida al aporte excesivo es rara, pero se le ha asociado con la ingesta de grandes cantidades de suplementos consumidos con álcalis absorbibles. Los síntomas son tono muscular laxo, estreñimiento, grandes volúmenes urinarios, entre otros. En cambio, sí existe cierta preocupación respecto al consumo de suplementos de calcio y la posible absorción reducida de algunos minerales, especialmente en relación con el hierro.

IV. BIODISPONIBILIDAD E INTERACCIONES

No todo el calcio que llega al intestino se absorbe. Como regla general, puede decirse que la absorción de calcio es inversamente proporcional a la ingesta, mecanismo lógico de compensación, pero hay otros factores que afectan la absorción.

El ser humano absorbe entre el 20 al 30% del calcio de los alimentos. La absorción aumenta cuando el calcio es soluble, y disminuye cuando el calcio se une a otras sustancias o forma sales insolubles. El calcio lácteo es el mejor absorbido (30%) junto a unos pocos vegetales como el brócoli. Entre los ligantes frecuentes se encuentran el ácido oxálico (presente en algunos vegetales tales como la espinaca y algunas legumbres) y el ácido fítico presente en el salvado de trigo, algunas frutas secas y legumbres [21].

Esto no debería ser un problema ya que basta con estimar la ingesta de calcio ajustándola por biodisponibilidad. Sin embargo este dato no está disponible fácilmente por lo que el nutricionista debería empíricamente aumentar 40 a 50% la ingesta recomendada de calcio no lácteo para alcanzar la recomendación. Igualmente, deberá considerarse que ingerir al mismo tiempo calcio lácteo con sustancias que lo fijan o insolubilizan disminuirá su fracción de absorción en la misma proporción.

Otros componentes de los alimentos también influyen en el balance del calcio. Altas ingestas de sodio aumentan la excreción urinaria de calcio, efecto parcialmente reversible por el agregado de potasio [22]. Tanto la cafeína como el alcohol pueden disminuir la disponibilidad del calcio alimentario pero el efecto no ha sido cuantificado y parece muy variable. Similar controversia subsiste con la ingesta de fósforo inorgánico, habitual en bebidas carbonatadas, ya que son datos observacionales y no hay ensayos clínicos que lo respalden [23]. El consumo de proteínas también ha sido estudiado con resultados diversos, encontrando mayor densidad ósea en poblaciones con mayor consumo de proteínas pero sin homogeneidad con otros estudios [24].

En caso de consumir alimentos fortificados, la absorción del citrato de calcio aparece con mejor disponibilidad en algunos estudios que la sal usual (carbonato). A los efectos prácticos la diversidad de resultados indica que la diferencia no es significativa.

Un aspecto poco estudiado es la forma en que afectan ciertos medicamentos de uso continuo a la absorción del calcio de los alimentos. Quizá los más estudiados son los antiácidos, tanto IBP [25] (inhibidores de la bomba de protones) como los bloqueantes del receptor H₂ gástrico. Aunque subsisten controversias, una amplia revisión en el Reino Unido halló mayor incidencia de fracturas patológicas entre los consumidores de IBP. El uso prolongado de corticoesteroides, diuréticos de asa (furosemida) y algunos antiepilépticos aumentan la pérdida urinaria de calcio y pueden requerir una modificación de la ingesta recomendada de este mineral. Lo opuesto sucede con los antihipertensivos tiazídicos o la amilorida, que pueden elevar la calcemia. Las interacciones entre el calcio y los fármacos debería tenerse en cuenta para estrategias de largo plazo, que suelen estar presentes en el adulto mayor.

V. PROBLEMAS Y OPORTUNIDADES EN ARGENTINA

V.A. BRECHAS NUTRICIONALES

Los Perfiles Nutricionales son planteos metodológicos que permiten evaluar y categorizar alimentos según su calidad, dependiendo de cómo se adecuen a criterios de contenido de nutrientes o componentes seleccionados. Estos conceptos permiten identificar los productos con menor contenido de nutrientes o componentes que deben limitarse en la dieta y con un buen perfil de nutrientes que por su insuficiencia deberían aumentarse [26]. Muchos de estos sistemas incluyen el calcio entre los nutrientes a ser promovidos.

V.B. CONSUMO

La Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNYS) ha mostrado una ingesta deficitaria de calcio en el 94% de las mujeres de 10 a 49 años y el 46% de los niños de 2 a 5 años [27]. Dicha encuesta encontró en 2005 una ingesta promedio de 367 mg diarios en ese grupo de mujeres y 702 mg en el de niños. Las calorías totales en el caso de las mujeres, más homogéneo que el de los niños, fue de 1.641 calorías, y el 9% de las mismas provenían de lácteos. Esto permite obtener poco más de 200 mg de calcio, que representarían las dos terceras partes del total. Esto transforma al calcio en el micronutriente más deficitario y peor adecuado en el grupo de la sociedad más vulnerable.

La lechería argentina es superavitaria con un consumo interno elevado, por lo que cabe preguntarse si esta diferencia entre el consumo aparente y el reflejado en la ENNYS es originada por una dieta no equilibrada de sus habitantes acorde con las recomendaciones de consumo de cada grupo biológico, una distribución no apropiada

del calcio disponible en la población, una falta de consumo de leche en sus distintas formas o una combinación de algunos o todos estos factores [28]. La actualización de las encuestas aportará información útil para direccionar los esfuerzos.

V.C. OPORTUNIDADES

Cada vez más personas realizan alguna de sus comidas principales fuera de sus casas, sin posibilidad de elección [29]. Hombres y mujeres almuerzan en comedores laborales, a veces en comedores comunitarios y muchos niños lo hacen en comedores escolares o asistenciales. En todos los casos, un condicionante de las comidas que se sirven es el costo. Esto puede hacer que se utilicen pocos alimentos fuentes de calcio tanto lácteos como no lácteos por razones económicas. La inclusión de lácteos en los programas escolares, comunitarios y laborales de alimentación puede contribuir a aumentar la ingesta de calcio.

El caso particular del desayuno presenta dos rasgos de interés. Mayormente se realiza en la casa, y existe aceptación cultural de leches, yogures y quesos en esta comida. El estímulo de desayunar para quienes no lo hacen y de incluir lácteos constituye otra estrategia para acercarse al consumo recomendado.

Finalmente, pueden hacerse esfuerzos sinérgicos con los programas materno infantiles, que abordan globalmente la problemática de la mujer joven y su hijo. Estos programas abarcan un porcentaje significativo de la vida de la mujer donde debe conservarse la masa ósea, junto con la ventana de oportunidad que corresponde a los primeros mil días de vida de sus hijos. La ENNYS mostró una inadecuación de la ingesta de calcio en el 88% de las mujeres embarazadas. Esto convierte a los programas materno infantiles en uno de los momentos más convenientes para la intervención nutricional.

VI. CONCLUSIONES

- Existe un importante déficit de consumo de calcio en mujeres de 10 a 49 años, edad crítica para la formación y mantenimiento de la masa ósea.
- El calcio de origen lácteo provee del 60 al 70% de la ingesta.
- La mayor parte del resto del consumo de calcio proviene de frutas, algunos vegetales y legumbres.
- La Argentina produce suficiente leche para abastecer adecuadamente a la población.
- El foco de las intervenciones debería estar en la infancia y adolescencia, edad fértil de la mujer y los adultos mayores de ambos sexos.

- Los programas de asistencia alimentaria incluyendo comedores y planes especiales son una oportunidad y deberían contemplar la adecuación de la ingesta total recomendada de calcio.
- Todos los esfuerzos incluyendo la educación alimentaria debe contemplar las fuentes existentes de calcio.

VII. BIBLIOGRAFÍA CITADA

[1] Torresani ME, Oliva ML, Echevarria C, Rossi ML, Maffei L. Caracterización del patrón de alimentación de un grupo de mujeres adultas y su relación con la pérdida de talla y la densidad mineral ósea. *Diaeta*. 2011 (29): 25-41

[2] Buamden, S, Graciano, A.,Manzano G.,Zimmer E Proyecto” Encuesta a los Servicios Alimentarios de Comedores Escolares Estatales(PESCE) alcance de las metas nutricionales de las prestaciones alimentarias de los comedores escolares el Gran Buenos Aires, Argentina. *Diaeta*. 2010 (28): 21-30.

[3] Vázquez Marisa B, Witriw Alicia M, Reyes Toso C. Estudio preliminar sobre la ingesta alimentaria en estudiantes universitarias de las carreras de medicina y arquitectura de la UBA. *Diaeta*. 2010 (28): 14-17

[4] Andrade, A, Chevallier MC, Calle MC. Factores que influyen el consumo de calcio en estudiantes de Nutrición de la UBA. *Diaeta*. 2012 (30): 7-15.

[5] MAGPYA, Centro de la Industria Lechera, informe del 3 de julio de 2013.

[6] Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas. Guías Alimentarias para la Población Argentina. Lineamientos Metodológicos y Criterios Técnicos. 2000.

[7] Kinslansky A. Bases nutricionales del plan de alimentación vegetariano. 2004.

[8] http://www.fao.org/infoods/directory_es.stm/en/

[9] Universidad Nacional de Luján. Tabla de composición de alimentos Argenfoods Luján Universidad de Luján, 2000 Disponible en www.unlu.edu.ar/argenfoods/tablas

[10] IOM. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Publicado en noviembre de 2010.

[11] Abrams SA, Wen J, Stuff JE. Absorption of calcium, zinc, and iron from breast milk by five- to seven-month-old infants. *Pediatric Research*. 1997 (41): 384-90.

[12] Jenness R. The composition of human milk. *Semin Perinatol*. 1979 (3): 225-39.

[13] Gaucheron F. Milk and dairy products: a unique micronutrient combination. *J Am Coll Nutr*. 2011 (30): 400S-9S.

[14] Vatanparast H, Bailey DA, Baxter-Jones AD, Whiting SJ. Calcium requirements for bone growth in Canadian boys and girls during adolescence. *British Journal of Nutrition*. 2010 (103): 575-80.

[15] Moser-Veillon PB, Mangels AR, Vieira NE, Yergey AL, Patterson KY, Hill AD, Veillon C. Calcium Fractional Absorption and Metabolism Assessed Using Stable Isotopes Differ between Postpartum and Never Pregnant Women. *J. Nutr*. 2001 (131): 2295-9.

[16] Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Peak bone mass. *Osteoporosis International*. 1994 (4): 75-135.

[17] Caroli A, Poli A, Ricotta D, Banfi G, Cocchi D. Invited review: Dairy intake and bone health: a viewpoint from the state of the art. *J Dairy Sci*. 2011 (94):5249-62.

[18] Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocrine Reviews*. 1997 (18): 832-72.

[19] Jarjou LM, Prentice A, Sawo Y, Laskey MA, Bennett J, Goldberg GR, Cole TJ. Randomized, placebo-controlled, calcium supplementation study in pregnant women: effects on breast-milk calcium concentrations and infant birth weight, growth, and bone mineral accretion in the first year of life. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006 (83): 657-66.

[20] Nowson CA. Prevention of fractures in older people with calcium and vitamin D. *Nutrients*. 2010 (2): 975- 84.

[21] Weaver CM, Heaney R. Calcium. En: Shils ME, Shike M, Ross AC, Cabellero B, Cousins RJ: *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10th Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2006.

[22] Sellmeyer DE, Schloetter M, Sebastian A. Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 (87): 2008-12.

[23] Heaney RP, Rafferty K. Carbonated beverages and urinary calcium excretion. *Am J Clin Nutr*. 2001 (74): 343-7.

[24] Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT and Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *Journal of Bone and Mineral*. 2000 (15): 2504-12.

[25] Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA*. 2006 (296): 2947-2953.

[26] Saravi A, Chichizola N, Britos S. Aplicación de sistemas de Perfiles Nutricionales en la evaluación de la calidad de alimentos de consumo masivo: el caso de los productos de preferencia infantil. Cepea. 2013

[27] Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, Ministerio de Salud de la Nación. Documento de resultados. Buenos Aires, Argentina, 2007.

[28] Centro de la Industria Lechera, informe 2013

[29] Del Greco NI, Tendencias de consumo de alimentos, Noviembre de 2010, MAGPYA <http://www.alimentosargentinos.gov.ar>

CALCIO, VITAMINA D Y OBESIDAD

Julio C. Montero

julio.montero8@gmail.com

- *Médico nutricionista universitario. UBA.
Sociedad Argentina de Obesidad y Trastornos Alimentarios (SAOTA)*

RESUMEN

Estudios poblacionales relacionando ingesta de calcio y nivel de vitamina D circulante con el peso corporal y el desarrollo de síndrome metabólico llamaron la atención sobre el papel de los integrantes del sistema de regulación del metabolismo fosfocálcico en la funcionalidad adiposa y la producción facultativa de calor.

Los datos existentes explican parcialmente algunas de las observaciones, aunque cuesta integrar todos los elementos en una unidad explicativa de todas las situaciones observables y planteos posibles.

Así, un mayor consumo de lácteos se ha asociado con menor ganancia de peso, mientras que el aporte de calcio ha conseguido una mayor pérdida de peso en mujeres bajo dieta hipocalórica con baja ingesta de calcio previa.

No obstante, que sea el calcio de los lácteos, y no el suplementado, el que mantiene la asociación inversa con el peso, obliga a pensar también en el efecto de algún otro componente como los ácidos grasos de la leche o factores anabólicos proteicos modificadores de la composición corporal.

La relación inversa entre vitaminemia D y adiposidad podría explicar en parte el vínculo entre bajo calcio alimentario, vitamina D y mayor actividad de parathormona en la producción de obesidad y de aparición de componentes del síndrome metabólico, aunque también podría ser interpretada como una adaptación al aumento de la adiposidad, como un ajuste compensatorio anti-adiposidad o simplemente como la consecuencia de su secuestro adiposo.

Varios interrogantes quedan abiertos y estudios futuros deberán encargarse de intentar su cierre.

I. INTRODUCCIÓN

La ganancia de peso poblacional y la epidemia de obesidad y de enfermedades metabólicas invitan a identificar factores nutricionales que podrían intervenir en su desarrollo, habida cuenta de que la alimentación constituye la principal fuente de interacción del ambiente con el genoma.

La primera ley de la termodinámica enuncia que la energía no puede ser creada ni destruida, sólo transformada. Así, la ingresada con los alimentos es utilizada para trabajo, calor o síntesis de tejidos, y si excede a lo requerido por estos (que frecuentemente sucede) inevitablemente va a depositarse como grasa. Debido a que los alimentos aportan energía, su consumo se asocia sino con el desarrollo de obesidad al menos con ganancia de peso. Sin embargo, en estudios estadísticos poblacionales a largo plazo los gráficos exhiben que con el consumo de algunos alimentos parece suceder lo contrario (menor peso) (Figura 1), proponiendo una contradicción aparente a las leyes de la termodinámica.

En el caso de que el consumo de estos alimentos se produzca espontáneamente como producto de una preferencia, sin limitación intencional del tamaño de la porción, cobraría interés su recomendación en la prevención y terapéutica de la ganancia de peso, especialmente de la que suele producirse con la adultez.

Precisamente es lo que surge de algunos estudios observacionales, que si bien no establecen causalidad, expresan el impacto de la disponibilidad alimentaria sobre respuestas nutricionales colectivas, objeto central de las estrategias de cambio del estilo de vida.

En USA, la reducción del consumo de lácteos de las tres últimas décadas ha coincidido con aumento del peso poblacional. En los varones cuyo consumo de lácteos era más bajo, se observaron sobrepeso y componentes del síndrome metabólico ($p < 0,001$), si bien los efectos atribuidos a los lácteos no pueden desligarse de la influencia de la actividad física, de la ingesta de frutas y vegetales y de otros componentes del estilo de vida [1].

Posteriores estudios epidemiológicos y clínicos han reconocido una asociación negativa entre el peso y el consumo de lácteos, en particular yogur [2-4] atribuyéndola al calcio que aportan [1, 5, 6].

Convalidaría esta hipótesis la comprobación de mecanismos que relacionen al calcio con el peso, y los de otros factores presentes en los lácteos, como la vitamina D, inmejorable ejemplo de interacción "nutriente - nutriente".

Sin embargo, la asociación negativa entre peso y calcio y los lácteos no ha sido establecida en todos los estudios. Ni el *Health Professionals Follow-up Study* en 2006 [7] ni los estudios de Harvey-Berino y colaboradores [8] y de Van Loan y colaboradores de 2011 [9] pudieron comprobar la asociación dicha, más allá de que una dieta alta en lácteos no afectó negativamente el descenso de peso en sujetos sometidos a reducción calórica.

FIGURA 1. CAMBIOS EN EL CONSUMO DE ALIMENTOS Y BEBIDAS, Y PESO CORPORAL.

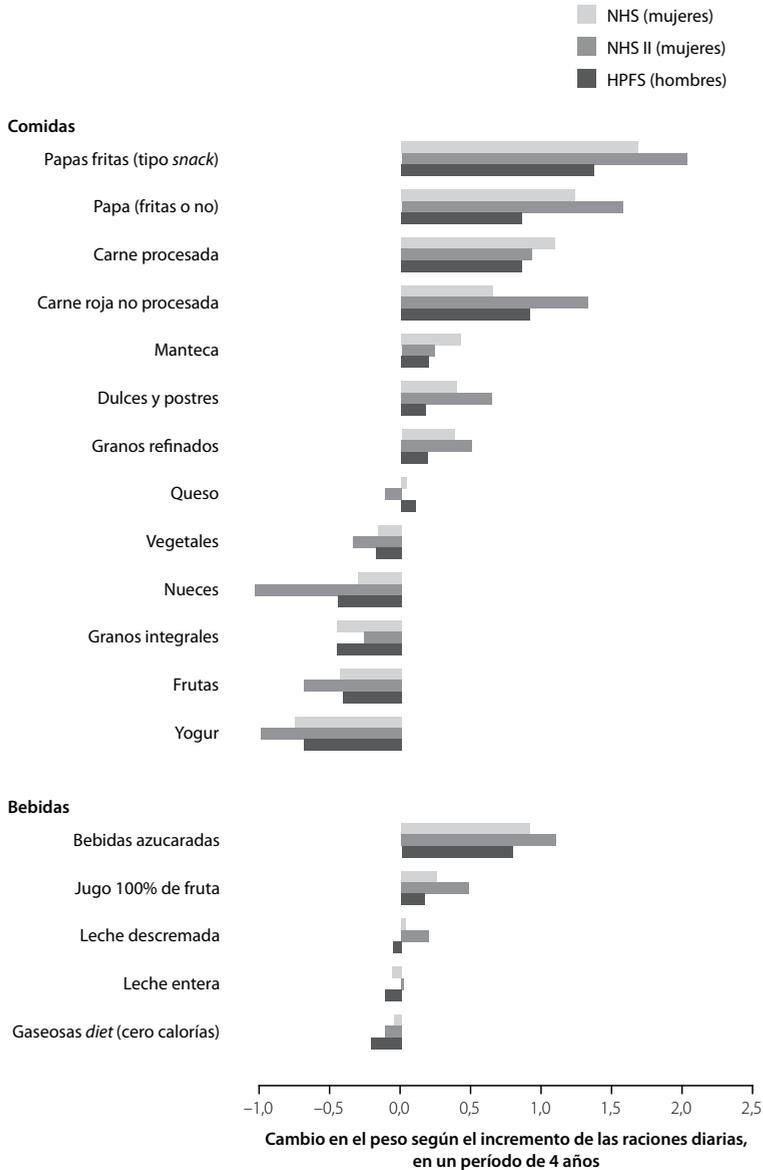


Figura 1. Relación entre cambios en el consumo de alimentos y bebidas y en el peso, cada cuatro años, según los cambios en las porciones diarias, ajustados por edad, IMC de base, duración del dormir, tabaquismo, actividad física, mirar TV, ingesta de alcohol y otros factores dietarios mostrados. Para todos los factores dietarios $p < 0,001$, con excepción de la manteca en el NSH II, del queso en NHS y NHS II, y leche baja en grasa o cremosa en NHS y HPFS, bebidas dietéticas en la NHS y leche entera en las tres cohortes. Los datos provienen del Nurses' Health Study (NHS), del Nurses' Health Study II (NHS II) y del Health Professionals Follow-up Study (HPFS) tras 20 años de seguimiento para este último grupo [2].

II. INGESTA DE CALCIO Y ALIMENTACIÓN HUMANA

La abundancia de calcio en un alimento primordial como la leche materna es señal de su importancia desde el comienzo de la vida. Hace 10.000 años ingerir unas 3.000 kcal a partir de una alimentación cuya relación animal/vegetal fuese 35/65 (Tabla 1), hubiera provisto unos 1.800 mg/d de calcio (689 mg de animales y 1.279 mg de plantas), lo que podría haber dado forma a la fisiología del metabolismo del calcio y la de los mecanismos calcio-dependientes.

Esta elevada oferta de calcio, coincidiendo con la actividad física y la exposición a la luz solar propias de ese estilo de vida, [10-16] hizo posible una calidad ósea [17] y dentaria similar, o aún superior, a la de los humanos actuales [18-19] y una respetable talla que alcanzaba 1,77 metros en varones y 1,65 en mujeres [20, 21] (Tabla 1).

TABLA 1. CALCIO DIETARIO SEGÚN INGRESO ENERGÉTICO PARA DIFERENTES PROPORCIONES ANIMAL/VEGETAL [22].

Ingreso energético Kcal/d	Relación de subsistencia animal/vegetal		
	20/80	35/65	50/50
	Calcio/día (mg)		
2.000	1.392	1.199	995
3.000	2.087	1.799	1.492

Ese aporte y biodisponibilidad de calcio podría marcar el nivel de la suficiencia alimentaria para la fisiología del hueso y para otros procesos metabólicos, con implicancias en la salud [22]. Coincidiendo, datos del *Women's Health Study* observaron, en mujeres adultas y añosas, menor prevalencia de síndrome metabólico asociada con la ingesta de calcio y de vitamina D [23].

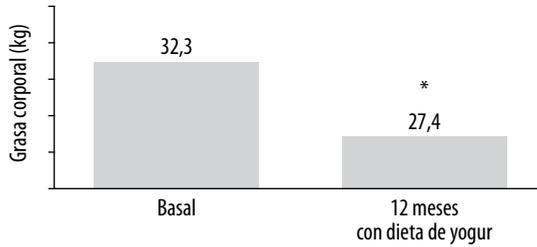
La abundancia de grasa central y un estado inflamatorio sistémico con baja expresión sintomática, –que en experimentos en animales fueron atenuados por el calcio dietario–, suelen ser mecanismos frecuentes en el desarrollo del síndrome metabólico.

Experiencias *in vitro* sugieren que el efecto sistémico de la ingesta de lácteos podría resultar de la activación de SIRT1 (*Silent Information Regulated Transcript 1*) en tejidos clave, como músculo y tejido adiposo, ligando efectos de la vitamina D, leucina y lácteos con la oxidación de ácidos grasos, el estrés oxidativo, la sensibilidad a la insulina y la inflamación [24].

III. CALCIO Y LÁCTEOS EN SU RELACIÓN CON EL PESO CORPORAL

Estudiando en humanos obesos los efectos anti-hipertensivos del calcio, Zemel y colaboradores observaron su relación inversa con la masa grasa, que se redujo 4,9 kg ($p = 0,01$) al aumentar el aporte de calcio de 400 a 1.000 mg/d por adición de yogur a la dieta (Figura 2).

FIGURA 2. PÉRDIDA DE GRASA CORPORAL EN AFRICANOS-AMERICANOS ADULTOS CON UNA DIETA SUPLEMENTADA CON YOGUR [25].



En la población femenina estos autores describieron una relación inversa entre la ingesta de calcio y de lácteos y el riesgo de pertenecer al cuartil más elevado de masa grasa (Tabla 2) [25].

TABLA 2 [25]

Cuartil de consumo de calcio y lácteos	Ingesta de calcio (mg/d; media ± D.S.)	Consumo de lácteos (porciones/mes; media ± D.S.)	Razón de riesgo de estar en el cuartil más elevado de masa grasa*
1	255 + 20	14,4 + 1,9	1,00
2	484 + 13	38 + 1,3	0,75 (0,13 - 4,22)**
3	773 + 28	57,2 + 1,0	0,40 (0,04 - 3,90)**
4	1.346 + 113	102,3 + 3,6	0,16 (0,03 - 0,88)**

*Modelo controlado para raza/etnicidad y nivel de actividad física, con edad e ingreso energético como co - variantes continuas. ** 95% de intervalo de confianza entre paréntesis.

Concordando, estudios epidemiológicos indicaron una pequeña pero estadísticamente significativa asociación inversa entre IMC e ingesta de calcio y de lácteos [26, 27]. Heaney, en una población femenina, proyectó los efectos de consumir diariamente las porciones recomendadas (tres) de lácteos (leche, yogur o queso) estimando una reducción de 60-80 % en la incidencia de obesidad [28].

La revisión de seis estudios observacionales y de tres ensayos controlados en los que la ingesta de calcio fue la variable independiente, reveló que la ingesta de calcio se asociaba con menos grasa y peso, y con menor ganancia de peso en la edad media de la vida, estimando una diferencia de 2,5 a 3,0 kg por cada 300 mg/d de incremento en la ingesta de calcio [29].

Esto explicaría un IMC más elevado en las mujeres postmenopáusicas pertenecientes al más bajo cuartil de ingesta de calcio (unos 400 mg/d) proveniente de lácteos [30].

La revisión sistemática de estudios aleatorizados controlados que utilizaron suplementos o calcio de lácteos para producir pérdida de peso, demostró una leve asociación negativa entre peso y consumo de lácteos, y ningún efecto para el calcio suplementado [31].

Como no es de esperar que la ingesta de alimentos, por la energía que aportan, promueva pérdida de peso, los efectos referidos podrían atribuirse a que los lácteos:

1. hayan reemplazado a otros alimentos que aportaban más energía (indicando indirectamente mayor poder de saciedad) [32]. En coincidencia, los adultos más delgados suelen consumir mayor proporción de alimentos de baja densidad energética (como leche y otros lácteos descremados) [33];
2. formen parte de un estilo de vida que por otras razones (trabajo muscular, valores culturales, etc.) propicie menor peso;
3. produzcan efectos metabólicos que ‘disipen’ como calor parte de la energía aportada;
4. aporten sustancias como ácido linoleico conjugado, –asociado en varones con reducción de la grasa abdominal [34]–, vitamina D, factores hormonales, etc., que pudieran modificar la proporción de los tejidos corporales.

Debido a que la complejidad de la alimentación, la superposición e interacción de los efectos de sus numerosos componentes y las diferencias en el diseño de los estudios no hacen posible arribar a conclusiones categóricas sobre las asociaciones planteadas, es necesario recurrir a datos provenientes de estudios de otras características, como los que se detallan a continuación.

IV. EFECTOS DEL CALCIO Y DE LOS LÁCTEOS SOBRE LA GRASA Y EL PESO, EN DIETAS PARA PÉRDIDA DE PESO

En mujeres obesas, dietas deficitarias en 500 kcal/d con diferentes aportes calcio (bajo: suplementada con 400 mg; alto: suplementada con 800, y alto aportado por lácteos: 1.200-1.300 mg/d) produjeron mayor pérdida de peso y de grasa, especialmente troncal [35], a medida que aumentaba su contenido de calcio (Tabla 3).

TABLA 3. EFECTO DE DIETAS HIPOCALÓRICAS CON DIFERENTE APORTE DE CALCIO SOBRE EL PESO Y LA GRASA CORPORALES [35].

	Bajo calcio	Alto calcio	Alto en lácteos
Peso inicial (kg)	103,1 ± 6,1 ^a	99,8 ± 4,5 ^a	101,6 ± 6,8 ^a
Grasa corporal inicial (kg)	59,4 ± 4,7	48,4 ± 5,3*	50,7 ± 5,0*
Grasa troncal inicial (kg)	26,0 ± 1,7 ^a	22,8 ± 3,1 ^a	26,7 ± 3,0 ^a
Cintura inicial (cm)	104,6 ± 3,2 ^a	100,6 ± 4,8 ^a	103,4 ± 2,8 ^a
Cambio de peso (kg)	6,60 ± 2,58 ^a	8,58 ± 1,60 ^b	11,07 ± 1,63 ^c
% de cambio de peso	6,4 ± 2,5 ^a	8,6 ± 1,1 ^b	10,9 ± 1,6
Cambio en grasa (kg)	4,81 ± 1,22 ^a	5,61 ± 0,98 ^b	7,16 ± 1,22 ^c
Cambio en grasa troncal (kg)	1,38 ± 0,60 ^a	2,94 ± 0,73 ^b	3,74 ± 0,64 ^c

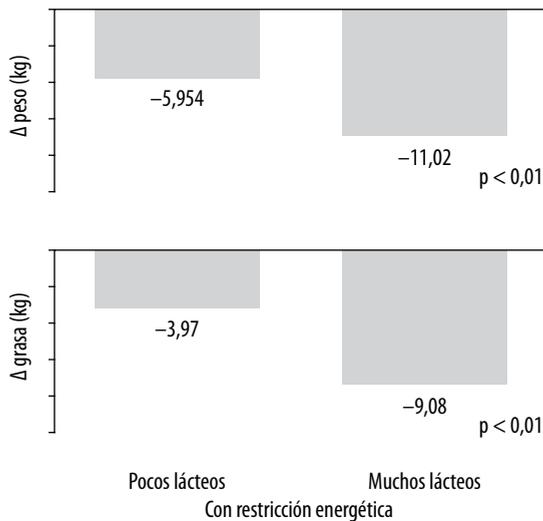
Letras diferentes en cada columna denotan diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,01$).

* Significa una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,05$) en la grasa corporal inicial.

Sujetos ingiriendo 1.200 mg/d de calcio (3 porciones de lácteos) –comparados con otros ingiriendo menos de 500 mg (menos de 1 porción diaria) bajo similar aporte energético–, que mantuvieron estable su peso, presentaron menos grasa total (–2,16 kg) y troncal (–1,03 kg) e incrementaron su masa magra (+1,08 kg) [36].

En Americanos - Africanos bajo dieta deficitaria en 500 kcal se comprobó significativa pérdida de peso (duplicación) y de grasa con menor reducción de su masa magra, al compararlos con otros con baja ingesta de calcio [36] (Figura 3).

FIGURA 3. EFECTO DEL DÉFICIT DE 500 KCAL/D SOBRE LA PÉRDIDA DE PESO (ARRIBA) Y DE GRASA (ABAJO). P<0,01 SEGÚN INGESTA DE LÁCTEOS [36].



Major y colaboradores demostraron pérdida de peso y de grasa ($p < 0,01$), –con menor ingesta espontánea de grasas ($p < 0,05$)–, tras 15 semanas de suplementar con 600 mg de calcio elemental + 5 microgramos de vitamina D dos veces por día, una dieta hipocalórica en mujeres con sobrepeso u obesidad, cuya ingesta de calcio inicial era inferior a los 600 mg/d [37].

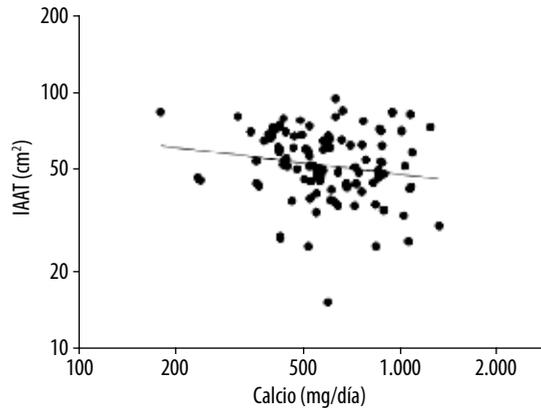
Una revisión de estudios de intervención sobre efectos del calcio dietario observó cambios antropométricos al pasar de una baja ingesta habitual (≤ 700 mg/d) a otra de 1.200-1.300 mg/d) [38].

IV.A. CALCIO, GRASA CENTRALMENTE LOCALIZADA E INFLAMACIÓN

En mujeres, la ingesta de calcio se asoció negativamente con ganancia de grasa intra-abdominal, estimándose una reducción de 2,7 cm² en la superficie de la imagen

por cada 100 mg/d de calcio ingerido [39] (Figura 4).

FIGURA 4. PROMEDIO DE INGESTA DE CALCIO CONTRA TEJIDO ADIPOSO INTRA-ABDOMINAL AJUSTADA AL AÑO SEGÚN PROMEDIO DE INGRESO ENERGÉTICO, EDAD, ETNICIDAD Y ESTADO PONDERAL DEL GRUPO [39].



En sujetos con sobrepeso y obesidad la suplementación tres veces al día con 350 mg de calcio y/o 100 U de vitamina D durante 16 semanas se asoció con reducción del tejido adiposo visceral [40].

Consistentemente, la ingesta de vitamina D, de calcio y de productos lácteos está relacionada con adipocitos omentales más pequeños [41].

Los adipocitos omentales expandidos por la grasa y un estado sistémico inflamatorio de baja expresión clínica constituyen la base fisiopatológica del síndrome metabólico.

La producción adiposa de TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) –participante en la resistencia al transporte de glucosa mediado por la insulina–, y de la interleuquina 6(IL-6) –asociada a procesos inflamatorios– es reducida por el calcio dietario. Estudios en ratones revelaron que al mismo tiempo aumentó la producción de citoquinas insulino-sensibilizadoras y antiinflamatorias como adiponectina e IL-15, respectivamente, en la grasa visceral [42, 43].

V. MECANISMOS DEL CALCIO SOBRE EL TEJIDO ADIPOSO

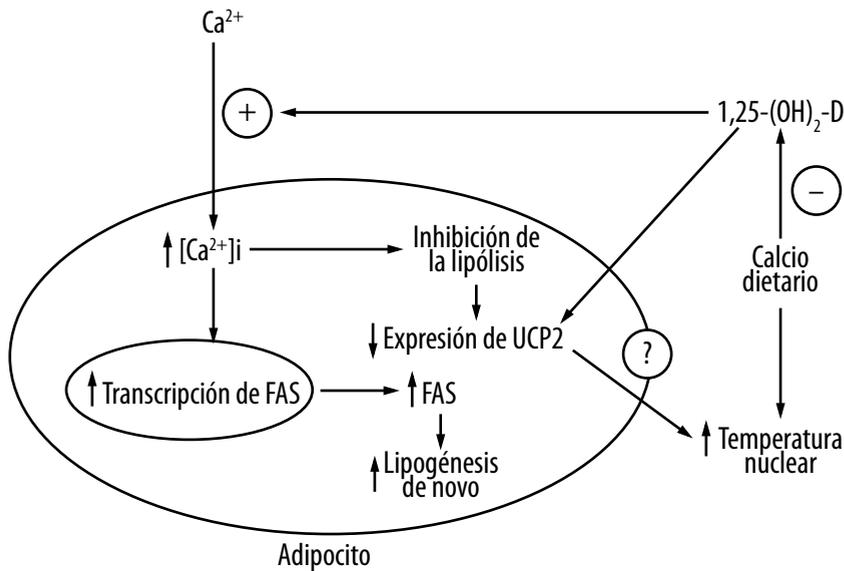
En animales obesos por expresión transgénica adipocitaria del gen *agouti* combinada con dieta alta en grasa y fructosa y reducida en calcio, Zemel y colaboradores observaron que la pérdida de peso producida por restricción energética aumentaba en la medida que lo hacía la ingesta de calcio. Este fenómeno era independiente del origen del calcio, aunque el efecto era mayor si provenía de leche descremada [25].

La baja ingesta de calcio estimularía la producción de 1,25 dihidroxivitamina D

[1,25(OH)₂-D], -el metabolito activo de la vitamina D [25(OH)-D]-, impulsando el ingreso de calcio a los adipocitos, donde:

1. incrementa la actividad de la ácido graso sintetasa [44];
2. reduce el gasto por termogénesis inducida por la dieta, al inhibir a la proteína desacoplante de la fosforilación oxidativa (UCP-2) [45];
3. inhibe el efecto lipolítico de las catecolaminas [6, 46, 47], combinación que promueve adipogénesis (Figura 5).

FIGURA 5. HIPÓTESIS EXPLICATIVA DEL MECANISMO ANTI-OBESIDAD DEL CALCIO DIETARIO (6). FAS: ÁCIDO GRASO SINTETASA. UCP2: PROTEÍNA DESACOPLANTE 2.



Debido a que en la obesidad el nivel circulante de 1,25(OH)₂-D está disminuido, es de suponer otro mecanismo interviniente. El aumento de la parathormona (PTH) asociada a la baja de calcio y de vitamina D sería la causante del aumento del flujo intra-adipocitario de calcio convirtiéndola en la mediadora final de los efectos ponderales asociados [48-51].

La pérdida fecal de grasas como consecuencia de la formación de jabones de calcio no tiene una magnitud que permita explicar efectos sobre el peso [52, 53].

VI. VITAMINA D Y OBESIDAD

La interrelación entre vitamina D, calcio y PTH en la regulación de la calcemia complejiza la interpretación de la relación entre esos tres factores y los cambios en la cantidad de grasa y el peso corporal [54]. Sin embargo, numerosos estudios en obesos confirman la disminución de los niveles circulantes de 25(OH)-D y de 1,25(OH)₂-D,

y el aumento de la PTH [69], a medida que se incrementan la grasa de reserva y el IMC [55, 58, 62].

A pesar de que la PTH estimula a la 1- α -hidroxilasa renal para la conversión de 25(OH)-D en 1,25(OH)₂-D, es notable en los obesos la disminución de las dos últimas [70] (Tabla 5).

TABLA 5. NIVEL DE HORMONAS CALCITRÓPICAS EN OBESOS Y EN NO OBESOS [63].

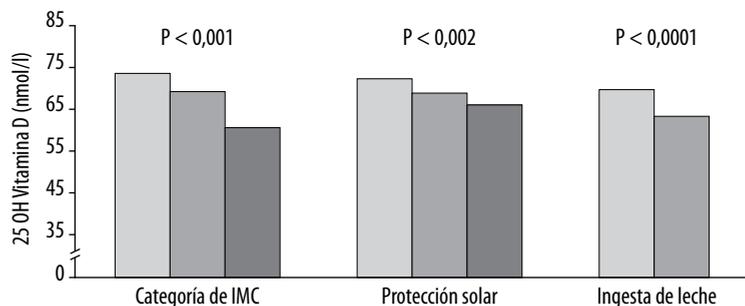
	Obesos (n=154)	No obesos (n=148)	P
Mujeres (%)	78	72	0,27
Raza % (C/AA/O)	58/32/10	68/23/9	0,33
Edad (años)	37,6 ± 9,4	36,6 ± 11,4	0,38
Rango (años)	18,8 – 60,7	19,3 – 71,2	
IMC (kg/m ²)	37,44 ± 6	25,66 ± 3	<0,0001
Rango (kg/m ²)	30,07 – 58,22	18,03 – 29,9	
25-OH-vit D (ng/ml)	23,5 ± 12,2	31 ± 14,4	<0,0001
Rango (ng/ml)	7 – 87	7 – 77	
PTH (pg/ml)	59 ± 21	48 ± 15,7	<0,0001
Rango (pg/ml)	18,8 - 122	17,3 – 87,6	
1,25 vit D (pg/ml)	44 ± 15,3	52 ± 15,3	<0,0001
Rango (pg/ml)	10 - 100	18 - 110	

C: Caucásica; AA: Americano-Africano; O: otros.

La relación inversa entre adiposidad y “nivel vitamínico D” podría depender de:

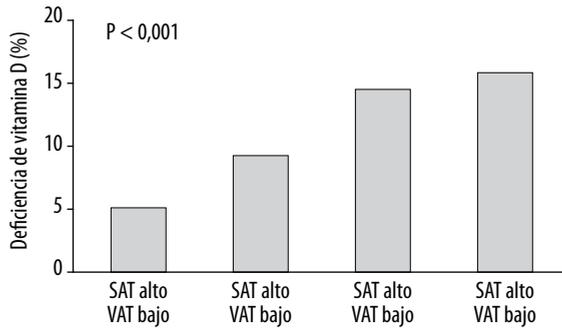
1. menor ingesta de lácteos;
2. menor exposición a la luz solar;
3. secuestro de vitamina D en los depósitos adiposos (71) (Figura 6), especialmente en los viscerales (Figura 7).

FIGURA 6. CONCENTRACIÓN SÉRICA DE 25 OH-D AJUSTADA POR EDAD Y SEXO, EN POBLACIÓN BLANCA NO HISPÁNICA ENTRE 20 Y 59 AÑOS (NHANES 2003-4). SEGÚN IMC: NORMAL, SOBREPESO Y OBESO; PROTECCIÓN SOLAR: IMPROBABLE, OCASIONAL, Y MUY POSIBLE; E INGESTA DE LÁCTEOS: A VECES O FRECUENTE, Y NUNCA O RARAMENTE, DE IZQUIERDA A DERECHA, RESPECTIVAMENTE [71].



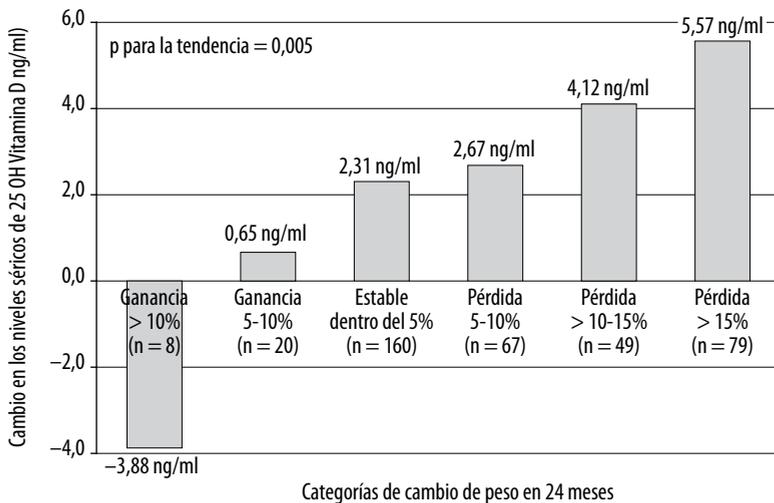
La deficiencia de 25(OH)-D se correlaciona mejor con la grasa visceral (VAT) que con la subcutánea (SAT), aun en sujetos delgados, pudiendo triplicarse el déficit en sujetos que tienen elevada cantidad de grasa subcutánea y visceral [72] (Figura 7).

FIGURA 7. PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE 25 OH-D (< 20 NG/ML) SEGÚN ADIPOSIDAD. EL NIVEL DEL SAT Y DEL VAT ESTÁ DEFINIDO POR VALORES POR ENCIMA (ELEVADO) Y DEBAJO (BAJO) DEL PERCENTIL 90, SEGÚN PUNTOS DE CORTE ESPECÍFICOS DE ACUERDO A SEXO [72].



Es posible que estos mecanismos coexistan en diferente proporción según las personas, ya que la deficiencia de 1,25(OH)₂-D en obesos fue 3,8 veces mayor durante el invierno (P<0,001) [62, 73], y a que se constató aumento de 25(OH)-D tras pérdida de peso [74] (Figura 8).

FIGURA 8. CAMBIO EN LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE 25(OH)-D EN NG/ML EN MUJERES POR CATEGORÍA DE CAMBIOS EN EL PESO TRAS 24 MESES (N=383) [75].



Los estudios sobre la producción cutánea de 25(OH)-D no advierten en los obesos alteración en su síntesis, insinuando que su secuestro en el tejido celular subcutáneo podría alterar su puesta en circulación. La no observación de diferencias en el pico circulante de 25(OH)-D tras su administración oral supone su secuestro adiposo a medida que se produce su expansión [69].

Debido a que el $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ inhibe la síntesis hepática de 25(OH)-D, la disminución de ambos en la obesidad puede resultar de la superposición de este mecanismo de retroalimentación negativa con el mencionado secuestro adiposo.

De todas formas, no debería perderse de vista que el bajo nivel de 25(OH)-D estimula la elevación de la PTH [75] quien impulsa el flujo de calcio al interior del adipocito [76] estimulando la lipogénesis.

El secuestro adiposo de 25(OH)-D podría ser visto como un mecanismo de oposición a la ganancia de peso que podría causar el aumento del efecto vitamínico D.

Complicando la interpretación, el $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ por acción directa sobre su receptor tiene efecto inhibitor de la adipogénesis al modificar factores lipogénicos críticos como el PPAR γ y el C/EPBalfa [77] sumado a que el $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ sintetizado localmente en tejidos extra-renales podría desarrollar efectos autócrinos y parácrinos sobre el metabolismo adipocitario sin repercusión sobre su nivel sérico. Estas circunstancias dejan abierto un interrogante para futuros estudios.

Más allá de los efectos de vitamina D-PTH-calcio sobre la adiposidad y viceversa, es de considerar que la obesidad –especialmente en sus expresiones más severas– se asocia con una mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular, cáncer y diabetes, tal como también parece suceder ante el déficit de los componentes del sistema vitamínico D [78-81]. El bajo nivel de 25(OH)-D asociado al aumento de la adiposidad podría explicar la mayor frecuencia de afecciones cardiovasculares, cáncer y diabetes en personas con sobrepeso y obesidad [71].

VII. OTROS FACTORES Y EFECTOS DE LA LECHE RELACIONADOS CON LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y CON SÍNDROME METABÓLICO, MÁS ALLÁ DEL ADIPOCITO

Debido a que en algunos estudios la pérdida de grasa con dietas hipocalóricas fue encubierta por aumento de la masa magra, corresponde destacar que los lácteos aportan factores que promueven el desarrollo de masa magra y de crecimiento en largo.

El aporte de leucina y el mayor aprovechamiento del factor de crecimiento 1 insulino-símil (IGF-1) debidos a los lácteos, mimetizan el efecto anabólico de la insulina al activar al factor de transcripción m-TOR (*mammalian target of rapamycin*) que es estimulante del crecimiento en longitud y de la masa magra en general [85, 86].

El calcio estimula la producción adiposa y muscular de IL-15 que reduce la deposición de grasa y la velocidad de su ganancia en ratas en crecimiento y tiene un efecto anabólico muscular [43, 83, 84].

Adicionalmente, la leucina y/o sus metabolitos (hidroximetilbutirato y ácido cetoisocaproico) podrían estimular a SIRT1, que interviene en la biogénesis mitocondrial y en la síntesis proteica muscular [87]

La grasa de los lácteos, específicamente sus ácidos grasos 14:0, 15:0 y 17:0, parece correlacionar inversamente con la masa adiposa subcutánea [82].

VIII. CONCLUSIONES

De acuerdo con las evidencias presentadas en este capítulo, puede concluirse que:

- la relación entre calcio, vitamina D, y la de su principal fuente alimentaria (lácteos) con la ganancia de peso y la obesidad es de compleja interpretación, tanto en sus resultados como en sus mecanismos;
- la ingesta de calcio al evitar el aumento de la vitamina D y/o de la PTH demostrado en animales obesos, podría prevenir ganancia de peso adicional ante dietas pobres en calcio;
- una baja vitaminemia D es observable con el aumento de la adiposidad, pudiendo integrar un mecanismo auto-limitante de la ganancia de grasa. La baja vitaminemia D está asociada con el desarrollo o agravamiento de morbilidades asociadas a la ganancia de masa grasa, como enfermedad cardiovascular, cáncer, hipertensión, diabetes y otras;
- la ingesta de calcio, particularmente si proviene de lácteos (con o sin el agregado de vitamina D), incrementa la pérdida de peso ante dietas hipocalóricas, más notablemente en personas con baja ingesta previa;
- el efecto trófico de los lácteos sobre la masa magra contribuye a mejorar la composición corporal aunque puede enmascarar los efectos de los mecanismos anti-adipogénicos mencionados;
- los efectos sobre la composición corporal del calcio aportado por los lácteos es superior al de los suplementos.

IX. BIBLIOGRAFÍA CITADA

[1] Pereira MA, Jacobs DR, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA*. 2002 (287): 2081–2089.

- [2] Mozaffarian D, Tao Hao MPH, Eric B, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. *N Engl J Med*. 2011 (364): 2392-404.
- [3] Rosell M, Håkansson NN, Wolk A. Association between dairy food consumption and weight change over 9 y in 19,352 perimenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2006 (84): 1481-8
- [4] Kinross JM, Roon AC, Holmes E, Darzi A, Nicholson JK. The human gut microbiome: implications for future health care. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008 (10): 396-403.
- [5] Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Lappe JM, Barger-Lux MJ, Rafferty K, Hinders S: Calcium intake and body weight. *J Clin Endocr Metab*. 2000 (85): 4635– 4638.
- [6] Zemel MB. Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications. *J Am Coll Nutr*. 2002 (21): 146S–151S.
- [7] Rajpathak SN, Rimm EB, Rosner B, Willett WC and Hu FB. Calcium and dairy intakes in relation to long-term weight gain in US men1–3. *Am J Clin Nutr*. 2006 (83): 559–66.
- [8] Harvey-Berino J, Gold BC, Lauber R, Starinski A. The impact of calcium and dairy product consumption on weight loss. *Obes Res*. 2005 (13): 1720–6.
- [9] Van Loan MD, Keim NL, Adams SH, Souza, Woodhouse LR, Thomas A, Witbracht M, Gertz EK, Piccolo B, Bremer AA and Spurlock M. Dairy Foods in a Moderate Energy Restricted Diet Do Not Enhance Central Fat, Weight, and Intra-Abdominal Adipose Tissue Losses nor Reduce Adipocyte Size or Inflammatory Markers in Overweight and Obese Adults: A Controlled Feeding Study. *J Obesity*. 2011 (2011): 989657.
- [10] Watt BK, Merrill AL. Composition of foods. En: *Agriculture handbook no. 8*. Washington, DC. US Department of Agriculture 1975.
- [11] Brandi C, Rae C, McDonnell i, Lee A, CherikoffV, Truswell AS. The nutritional composition of Australian Aboriginal bush foods. *Food Technol Aust*. 1983 (35): 293-8.
- [12] Brand JC, CherikoffV, Truswell AS. The nutritional composition of Australian Aboriginal bushfoods. 3. Seeds and nuts. *Food Technol Aust*. 1985 (37): 276-9.
- [13] Tanaka J. *The San, hunter-gatherers of the Kalahari: a study in ecological anthropology*. New York: Columbia University Press. 1980.
- [14] Brand JC, CherikoffV, Lee A, McConnel I. Nutrients in important bush foods. *Proc Nutr Soc Aust*. 1982 (7): 50-4.
- [15] Eaton SB, Konner Mi. Paleolithic nutrition: a consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med*. 1985 (312): 283-9.
- [16] Riggs BL, Melton U. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med*. 1986 (34):1676-84.

- [17] Mith P, Bloom RA, Berkowitz I. Diachronic trends in humeral cortical thickness of Near Eastern populations. *J Hum Evol.* 1984 (13): 603-11.
- [18] Eaton SB, Konner Mi, Shostak M. Stone Agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am J Med.* 1988 (84): 739-49.
- [19] Cohen MN. *Health and the rise of civilization.* New Haven: Yale University Press. 1989.
- [20] Angel JL. Health as a crucial factor in changes from hunting to developed farming in the Eastern Mediterranean. En: Cohen MN, Armelagos G, eds. *Paleopathology at the origins of agriculture.* New York: Academic Press, 1984.
- [21] Frayer D. Body size, weapon use and natural selection in the European Upper Paleolithic and Mesolithic. *Am Antropol.* 1981 (83): 57-73.
- [22] Eaton BS and Nelson DA. Calcium in evolutionary perspective. *Am J Clin Nutr.* 1991 (54): 281S-7S.
- [23] Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE et al. Dietary calcium, Vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U. S. women. *Diabetes Care.* 2005 (28): 2926-2932.
- [24] Bruckbauer A and Zemel MB. Effects of dairy consumption on SIRT1 and mitochondrial biogenesis in adipocytes and muscle cells. *Nutrition & Metabolism.* 2011 (8): 91.
- [25] Zemel MB, Shi H, Greer B, DiRienzo D and Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J.* 2000 (14): 1132-8.
- [26] Newby PK, Muller D, Hallfrisch J, Qiao N, Andres R, Tucker KL. Dietary patterns and changes in body mass index and waist circumference in adults. *Am J Clin Nutr.* 2003 (77): 1417-25.
27. Lovejoy JC, Champagne CM, Smith SR, de Jonge L, Xie H. Ethnic differences in dietary intakes, physical activity, and energy expenditure in middle-aged, premenopausal women: the Healthy Transitions Study. *Am J Clin Nutr.* 2001 (74): 90-5.
- [28] Heaney RP. Normalizing calcium intake: projected population effects for body weight. *J Nutr.* 2003 (133): 268S-70S.
- [29] Heaney RP, Davies M, Barger-Lux MJ. Calcium and Weight: Clinical Studies. *J Am Coll Nutr.* 2002 (21): 152S-155S.
- [30] Varenna M, Binelli L, Casari S, Zucchi F and Sinigaglia L. Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007 (86): 639-44.

- [31] Trowman E, Dumville JC, Hahn S and Torgerson DJ. A systematic review of the effects of calcium supplementation on body weight. *Br J Nutr.* 2006 (95): 1033–8.
- [32] Hollis JH and Mattes RD. Effect of Increased Dairy Consumption on Appetitive Ratings and Food Intake. *Obesity.* 2007 (15): 1520–6.
- [33] Epstein LH, Paluch RA, Beecher MD and Roemmich JM. Increasing Healthy Eating vs. Reducing High Energy-dense Foods to Treat Pediatric Obesity. *Obesity.* 2008 (16): 318–26.
- [34] Riserus U, Berglund L, Vessby B. Conjugated linoleic acid(CLA) reduced abdominal adipose tissue in obese middle-aged men with signs of the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Int J Obes Relat Metab.* 2001 (25): 1129-35.
- [35] Zemel MB, Thompson W, Milstead A, Morris K and Campbell P. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes Res.* 2004 (12): 582–90.
- [36] Zemel MB, Richards J, Milstead A and Campbell P. Effects of Calcium and Dairy on Body Composition and Weight Loss in African-American Adults. *Obes Res.* 2005 (13): 1218–25.
- [37] Major GC, Alarie FP, Dore J and Tremblay A. Calcium + vitamin D supplementation and fat mass loss in women very low calcium consumers: potential link with a calcium-specific appetite control. *Br J Nutr.* 2009 (120): 1538–49.
- [38] de Oliveira Freitas DM, Stampini Duarte Martino H, Machado Rocha Ribeiro S, Gonçalves Alfenas R de C. Calcium ingestion and obesity control. *Nutr Hosp.* 2012 (27): 1758-71.
- [39] Bush NC, Alvarez JA, Choquette SS, Hunter GR, Oster RA, Darnell BE and Gower BA. Dietary Calcium Intake Is Associated With Less Gain in Intra-Abdominal Adipose Tissue Over 1 Year. *Obesity.* 2010 (18): 2101–4.
- [40] Rosenblum JL, Castro VM, Moore CE and Kaplan LM. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decrease abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2012 (95): 101–8.
- [41] Caron-Jobin M, Morisset A-S, Tremblay A et al. Elevated Serum 25(OH)D Concentrations, Vitamin D, and Calcium Intakes Are Associated With Reduced Adipocyte Size in Women. *Obesity.* 2011 (19): 1335–41.
- [42] Sun X, Zemel MB. Dietary calcium regulates ROS production in aP2-agouti transgenic mice on high-fat/high-sucrose diets. *Int J Obes.* 2006 (30): 1341– 6.
- [43] Sun X and Zemel MB. Calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulation of adipokine expression. *Obesity.* 2007 (15): 340-8.

- [44] Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D₃ modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J*. 2001 (15): 2751–3.
- [45] Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1-25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. *FASEB J*. 2002 (16): 1808–10.
- [46] Begum N, Sussman KE, Draznin B. Calcium-induced inhibition of phosphoserine phosphatase in insulin target cells is mediated by the phosphorylation and activation of inhibitor 1. *J of Biol Chemistry*. 1992 (267): 5959–63.
- [47] Xue B, Greenberg AG, Kraemer FB, Zemel MB. Mechanism of intracellular calcium ([Ca²⁺]_i) inhibition of lipolysis in human adipocytes. *FASEB J*. 2001 (15): 2527–9.
- [48] Gunther CW, Lyle RM, Legowski PA et al. Fat oxidation and its relation to serum parathyroid hormone in young women enrolled in a 1-y dairy calcium intervention. *Am J Clin Nutr*. 2005 (82): 1228–34.
- [49] Gunther CW, Legowski PA, Lyle RM et al. Parathyroid hormone is associated with decreased fat mass in young healthy women. *Int J Obes*. 2006 (30): 94–9.
- [50] Pepe J, Romagnoli E, Nofroni I et al. Vitamin D status as a major factor determining circulating levels of parathyroid hormone: a study in normal subjects. *Osteoporos Int*. 2005 (16): 805–12.
- [51] Harkness L, Cromer B. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are associated with elevated parathyroid hormone in healthy adolescent females. *Osteoporos Int*. 2005 (16): 109–13.
- [52] Melanson EL, Donahoo WT, Dong F, Ida T, Zemel MB. Effect of low- and high-calcium dairy-based diets on macro-nutrient oxidation in humans. *Obes Res*. 2005 (13): 2102–12.
- [53] Jacobsen R, Lorenzen JK, Toubro S, Krog-Mikkelsen I, Astrup A. Effect of short-term high dietary calcium intake on 24-h energy expenditure, fat oxidation, and fecal fat excretion. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2005 (29): 292–301.
- [54] Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, Denkinger B, Sebring NG, Slaughter P, McHugh T, Remaley AT, Yanovski JA. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. *Clin Endocr*. 2006 (64):523–9
- [55] Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J of Clin Endocr and Metab*. 2003(88): 157–61.
- [56] Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromso study. *Eur J of Endocr / European Federation of Endocrine Societies*. 2004 (151):167–72.

- [57] Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, Mosekilde L. Parathyroid response to vitamin D insufficiency: relations to bone, body composition and to lifestyle characteristics. *Clin Endocr*. 2008 (69): 29–35.
- [58] Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC, Lips P. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J of Clin Endocr Metab*. 2005 (90): 4119–23.
- [59] Vilarrasa N, Maravall J, Estepa A, Sanchez R, Masdevall C, Navarro MA, Alia P, Soler J, Gomez JM. Low 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese women: their clinical significance and relationship with anthropometric and body composition variables. *J of Endocr Invest*. 2007 (30): 653–8.
- [60] Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000 (72): 690–3.
- [61] Teegarden D, White KM, Lyle RM, Zemel MB, Van Loan M, Matkovic V, Craig BA and Schoeller DA. Calcium and Dairy Product Modulation of Lipid Utilization and Energy Expenditure. *Obesity*. 2008 (16):1566–72.
- [62] Ernst B, Thurnheer M, Schmid SM, Wilms B, Schultes B. Seasonal variation in the deficiency of 25-hydroxyvitamin D3 in mildly to extremely obese subjects. *Obes Surg*. 2009 (19): 180–3.
- [63] Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocr Metab*. 2004 (89): 1196–9.
- [64] Bell NH, Epstein S, Greene A et al. Evidence for alteration of the vitamin-D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest*. 1985 (76): 370–3.
- [65] Brock K, Huang W-Y, Fraser DR et al. Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large us sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 (121): 462–6.
- [66] Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TRE:Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr*. 1981 (34): 2359-63.
- [67] Hey H, Stockholm KH, Lund BJ, Sorensen OH: Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolites following jejunoileal bypass. *Int J Obes*. 1982 (6): 473-9.
- [68] Hyldstrup L, Andersen T, McNair P, Breum L, Transbol I:Bone metabolism in obesity: changes related to severe overweight and dietary weight reduction. *Acta Endocrinol*. 1993 (129): 393-8.

- [69] Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Zhiren L and Holick M. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 (72): 690-3.
- [70] Macdonald HM, Mavroeidi A, Barr RJ, Black AJ, Fraserb WD, Reid DM. *Vitamin D status in postmenopausal women living at higher latitudes in the UK in relation to bone health, overweight, sunlight exposure and dietary vitamin D.* *Bone.* 2008 (42): 996–1003.
- [71] Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MFand Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *Am J Clin Nutr.* 2008 (88): 1519–27.
- [72] Cheng S, Massaro JM, Fox CS, et al. Adiposity, Cardiometabolic Risk, and Vitamin D Status: The Framingham Heart Study. *Diabetes.* 2010 (59): 242-8.
- [73] Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes Surg.* 2008 (18): 145–50.
- [74] Rock CL, Emond JA, Flatt S et al. Weight Loss Is Associated With Increased Serum 25-Hydroxyvitamin D in Overweight or Obese Women. *Obesity.* 2012 (20): 2296-301.
- [75] Valiña-Toth ALB, Lai Z, Yoo W, Abou-Samra A, Gadegbeku CA, and Flack JM. Relationship of Vitamin D and Parathyroid Hormone to Obesity and Body Composition in African Americans. *Clin Endocr.* 2010 (72): 595–603.
- [76] McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses.* 2003 (61): 535–42.
- [77] Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. *Nutr Rev.* 2008 (66): 40-6.
- [78] McTigue K, Larson JC, Valoski A, et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA.* 2006 (296): 79–86.
- [79] Adams TD, Stroup AM, Gress RE, et al. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity.* 2009 (17): 796–802.
- [80] Mondolfi RN, Jones TM, Hyre AD, Raggi P, Muntner P. Comparison of percent of United States adults weighing >300 pounds (136 kilograms) in three time periods and comparison of five atherosclerotic risk factors for those weighing >300 pounds to those <300 pounds. *Am J Cardiol.* 2007 (100): 1651–3.
- [81] Prentice A, Goldeberg GR, and Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr.* 2008 (88): 500S-6S.

- [82] Rosell M, Johansson G, Berglund L, Vessby B, de Faire U and Hellénus M-L. Associations between the intake of dairy fat and calcium and abdominal obesity. *Int J of Obes*. 2004 (28):1427–34.
- [83] Alvarez B, Carbo N, Lopez-Soriano J, et al. Effects of interleukin-15 (IL-15) on adipose tissue mass in rodent obesity models: evidence for direct IL-15 action on adipose tissue. *Biochim Biophys Acta*. 2002 (1570): 33–7.
- [84] Carbo N, Lopez-Soriano J, Costelli P, et al. Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose tissue and muscle mass: a potential role in body weight control. *Biochim Biophys Acta*. 2001 (1526): 17–24.
- [85] Melnik B. Leucine signaling in the pathogenesis of type 2 diabetes and obesity. *WJ Diabetes*. 2012 (3): 38-53.
- [86] Melnik BC. Excessive Leucine-mTORC1-signalling of cow milk-based infant formula: the missing link to understand early childhood obesity. *J of Obesity*. 2012. (2012): 197653.
- [87] Olsen SF, Halldorsson TI, Willet W et al. Milk consumption during pregnancy is associated with increased infant size at birth: prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2007 (86): 1104-10.

VITAMINA D, CALCIO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. ¿ES SUFICIENTE LA EVIDENCIA?

Mariano A. Giorgi
marianoagiorgi@gmail.com

- *Unidad de Prevención Cardiovascular - Sección Cardiología - CEMIC. Buenos Aires, Argentina.*
Departamento de Farmacología - Instituto Universitario CEMIC. Buenos Aires, Argentina.
Departamento de Farmacología - Universidad Austral. Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Recientemente, numerosos nutrientes han sido reivindicados como patogénicos y/o preventivos del desarrollo de enfermedades cardiovasculares o de sus factores de riesgo. Sin embargo, muchos de estos candidatos han sido luego desestimados, como la vitamina E, que demostró no tener efecto en individuos con enfermedad cardiovascular. Este antecedente justifica el escepticismo que reinó en torno a los beneficios potenciales del calcio y la vitamina D. Por ello, la mirada que daremos a este tema está en relación con el análisis crítico de la evidencia disponible actualmente, para poder valorar si estamos frente a un caso diferente.

El análisis de estas evidencias en pos de la búsqueda de la existencia de una causalidad entre vitamina D y desarrollo de enfermedad cardiovascular muestra que no es posible ser categórico al respecto, aunque sí existe una asociación entre el consumo de vitamina D y ciertos factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular, como es la hipertensión arterial. En resumen, las conclusiones brindadas estarán expuestas a revisión a la luz de nuevas evidencias, y la existencia o no de causalidad deberá ser analizada con mayor profundidad.

I. INTRODUCCIÓN. ¿EL CALCIO Y LA VITAMINA D SE RELACIONAN CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

A primera vista la pregunta anterior parece extraña. Intentaremos, en los párrafos siguientes, determinar si preguntarse esto es, realmente, una excentricidad. Existe, actualmente, un intenso debate en la comunidad médica acerca de si la vitamina D y el calcio tienen un rol en la génesis de la enfermedad cardiovascular y, lo más relevante, si podrían ser utilizados para la prevención de la misma. En la historia reciente de la medicina vascular un gran número de nutrientes han sido reivindicados como patogénicos y/o preventivos del desarrollo de enfermedad cardiovascular o de sus factores de riesgo (como la hipertensión arterial, la diabetes y las dislipemias). En la mayoría de los casos, el balance final fue adverso y la gran mayoría de estos han sido desestimados en el uso clínico. Uno de los casos más resonados ha sido el de los antioxidantes, la vitamina E por ejemplo, cuya adición en forma de suplemento no reportó ningún beneficio, luego de ser evaluado en un ensayo aleatorizado controlado contra placebo en 20.536 sujetos con alto riesgo vascular [1]. Este ejemplo avala, en cierta medida, el escepticismo de muchos sobre la potencial utilidad de, precisamente, el calcio y la vitamina D. Por ello, la mirada que daremos a este tema está en relación con el análisis crítico de la evidencia disponible actualmente para poder valorar si estamos frente a un caso diferente.

II. HÁBITOS ALIMENTARIOS Y OTRAS VARIABLES COMO FACTORES DE RIESGO DE MUERTE Y DISCAPACIDAD: RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de muerte y discapacidad en mundo (incluida nuestra región) según la información recientemente publicada por el Estudio de Carga de Enfermedad Global o GBDS 2010 (*Global Burden of Disease Study*) [2]. Entre todas las enfermedades del aparato circulatorio, la cardiopatía isquémica (que incluye las principales consecuencias de la aterosclerosis coronaria: el infarto y la miocardiopatía dilatada de causa isquémica) es la más frecuente. Entre los primeros 15 factores de riesgo que dan cuenta de las causas de muerte y discapacidad mundial se encuentran muchas variables relacionadas, directa o indirectamente, con hábitos de alimentación (ver Tabla 1) [3]. En este sentido, desde hace casi medio siglo que se ha puesto el énfasis en la influencia adversa de las grasas saturadas sobre el desarrollo de enfermedad cardiovascular, específicamente aquellas aportadas por productos lácteos cuyo consumo se ha desalentado, excepto en las formas de productos descremados. Sin embargo, este punto está en revisión, ya que además de no estar contemplado como un factor de riesgo de muerte en el listado del GBDS 2010, la evidencia epidemiológica sobre el impacto del consumo de productos lácteos

en la incidencia de enfermedad cardiovascular es contradictoria [4, 5]. Asimismo, dado que los lácteos en general son una fuente importante de calcio, la disminución de su consumo podría, tal vez, ser un determinante de menor consumo de calcio. El punto relevante en este caso es que tanto el bajo consumo de calcio como el bajo consumo de leche son factores de riesgo de muerte y discapacidad según el GBDS 2010 (no listados en la Tabla 1 por estar en 22° y 36° lugares, respectivamente) [2, 3]. Otro dato que llama la atención del listado mencionado en la Tabla 1, es que varios de los déficits alimentarios citados como factores de riesgo también se relacionan con una disminución en el aporte dietario de vitamina D. Sin embargo, la principal fuente de vitamina D es la producida a partir de la acción de la luz ultravioleta en la piel. En este sentido, la asociación entre la vitamina D y la morbimortalidad cardiovascular pareciera evidente con los resultados de varios estudios epidemiológicos en los que se observa un incremento de los eventos cardiovasculares en las latitudes más alejadas del Ecuador, en las que la exposición solar es menor [6, 7].

TABLA 1. PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO PARA MUERTE. ESTUDIO DE CARGA GLOBAL DE ENFERMEDAD [1, 2].

1	Hipertensión arterial
2	Tabaquismo
2	Bajo consumo de frutas
4	Polución aire en el hogar
5	Glucemia de ayunas elevado
6	Alto índice de masa corporal
7	Polución aire ambiental
8	Inactividad física
9	Alto consumo de sodio
10	Uso de alcohol
11	Bajo consumo de nueces y semillas
12	Colesterol total elevado
13	Bajo consumo de vegetales
14	Bajo consumo de granos enteros
15	Bajo consumo de omega 3

En resumen, en esta primera (y muy simple) aproximación al tema, podríamos decir que existiría algún tipo de nexo en términos de muerte y discapacidad entre calcio, vitamina D y enfermedad cardiovascular. El problema radica en que este análisis, basado en cadenas de inferencias, no es lo suficientemente sólido metodológicamente como para definir alguna posición o, eventualmente, realizar una recomendación.

III. EVALUACIÓN DE EVIDENCIA

Desde principios de los años 90 el nuevo patrón oro de valoración de la información médica es la llamada *medicina basada en la evidencia (pruebas)*, que, de alguna manera, ha resultado ser una contrapartida a la opinión taxativa (dogmática) de los expertos [8]. Este sistema se basa, entre muchos otros principios, en determinar una jerarquía de las pruebas existentes. En la cumbre de este sistema jerárquico están los ensayos controlados aleatorizados (ECA) realizados apropiadamente, luego los estudios epidemiológicos (prospectivos, retrospectivos, de corte transversal) y al final los reportes de casos y las opiniones de expertos. Si bien existen diversos instrumentos para valorar la “fuerza” de las pruebas (por ejemplo el GRADE) [9], una de las principales fuentes en las que se fundamentan estos métodos son las guías para establecer “causalidad”, propuestas en 1965 por Sir Austin Bradford-Hill [10]. Si bien fueron originalmente formuladas para valorar la diferencia entre asociación y causalidad en el ámbito de las enfermedades ocupacionales, su utilidad se ha extendido al resto de la medicina. En la Tabla 2 se listan estas guías o “viewpoints” conocidos como criterios de causalidad de Bradford-Hill. Según el autor, de todos los criterios el que menor peso relativo tiene es la plausibilidad biológica (por estar limitada al conocimiento disponible al momento) y el de mayor importancia es la experimentación (dado que implica poner a prueba una hipótesis definida acerca de las consecuencias de modificar una exposición). Un aspecto central en el uso de estas guías de análisis es que no hay una regla definida (de hecho ningún sistema de evaluación de evidencia lo tiene) que, taxativamente, nos indique si existe o no causalidad. De modo que siempre está presente la subjetividad del evaluador. Sin embargo, la cuota de objetividad necesaria se obtiene utilizando criterios estrictos para seleccionar la evidencia publicada.

TABLA 2. GUÍAS O CRITERIOS DE CAUSALIDAD DE BRADFORD-HILL [10].

Criterio	Descripción
Fuerza de la asociación	Magnitud de la asociación entre la exposición y el evento (p.e. riesgo relativo, odds ratio, hazzard ratio).
Consistencia de la asociación	Observación repetida de la asociación en diferentes poblaciones, situaciones, con diversos métodos de análisis.
Especificidad	Determinada exposición se asocia a una determinada enfermedad o evento.
Temporalidad	“¿Cuál es el carro y cuál es el caballo?”. Primero debe estar presente la exposición y luego la enfermedad o evento.
Gradiente Biológico	Observación de una “curva dosis-respuesta”.
Plausibilidad Biológica	Existencia de un mecanismo biológico que explique la asociación.
Coherencia	La asociación no debiera estar en conflicto con los datos conocidos (biológicos, historia natural) de la enfermedad.
Experimentación	Información de fuentes experimentales o cuasi-experimentales diseñados para evaluar si la asociación se modifica al variar la exposición.
Analogía	Intentar evaluar la asociación por analogía con otras exposiciones y eventos.

Veamos, en primera instancia, el caso de la vitamina D y su posible relación con la enfermedad cardiovascular. Veremos que la cuestión del calcio aparecerá más adelante del texto al analizar la evidencia.

IV. ANÁLISIS DE CAUSALIDAD ENTRE LA VITAMINA D Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Definamos, primeramente, que la “exposición” es el déficit de vitamina D. No entraremos en detalles respecto a este tópico dado que en este libro otros autores han desarrollado el tema claramente. Sin embargo, es preciso señalar que el análisis de la bibliografía revela que se han utilizado una multiplicidad de “puntos de corte” para determinar déficit [11] y que ello, desde luego, condiciona los resultados obtenidos. La otra definición relevante es el “evento”, en este caso la enfermedad cardiovascular. Este término incluye una diversidad de condiciones que la hace un tanto inespecífica. En la bibliografía se consideraron la mortalidad de causa cardiovascular (MCV), la mortalidad de causa coronaria, la mortalidad por infarto agudo de miocardio (IAM), por accidente cerebro-vascular (ACV), la incidencia de enfermedad coronaria, de IAM, de ACV, de eventos cardiovasculares totales (IAM, ACV, MCV). Con estas limitantes en mente, puede comenzarse el análisis.

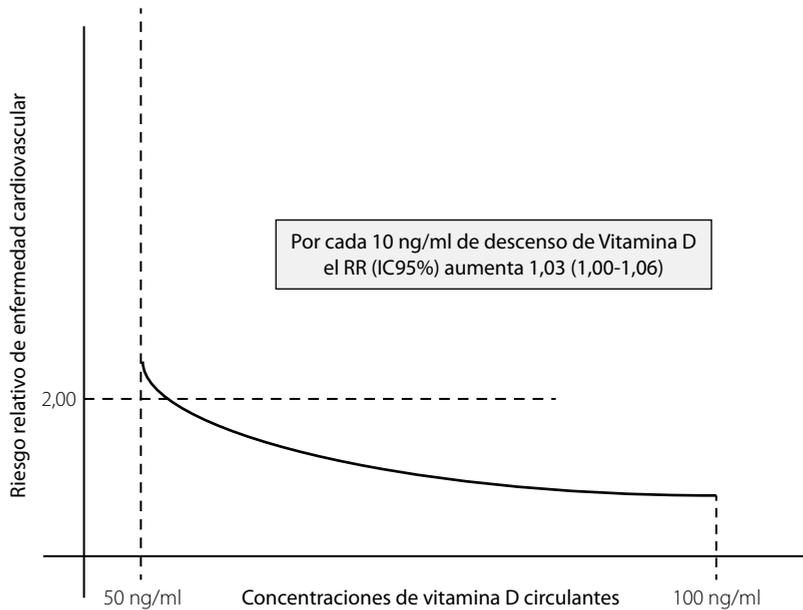
IV.A. FUERZA DE LA ASOCIACIÓN

En la última década se han publicado una gran cantidad de reportes epidemiológicos explorando la asociación vitamina D con enfermedades cardiovasculares. Una parte considerable de esos reportes fueron estudios de corte transversal, cuyo valor principal fue establecer la hipótesis. Vacek y colaboradores [12] observaron, en un estudio retrospectivo de 10.899 pacientes, una prevalencia de déficit de vitamina D en un 30% de los sujetos (en este caso se los definió con valores menores de 30 ng/ml). Esta deficiencia de vitamina D se asoció con una mayor prevalencia de algunos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, obesidad y a valores más elevados de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos y valores más bajos de HDL). El principal estudio de corte transversal que exploró esta asociación a gran escala fue la Tercer Encuesta de Nutrición y Salud del Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (NHANES III). En base a 15.088 sujetos de 18 o más años encuestados, se observó que la prevalencia de niveles “bajos” de vitamina D (menores de 30 ng/ml, que fue el valor de la media de vitamina D) era mayor en los ancianos, los obesos, hipertensos, diabéticos, hipertriglicéridémicos e hipercolesterolémicos [13]. Se evaluó la prevalencia de esos factores de riesgo comparando sujetos en los cuartiles inferior contra los sujetos del cuartil superior de vitamina D (valores menores a 21 ng/ml, contra valores mayores o iguales a 37 ng/ml). Se observó que los pacientes con valores más bajos tenían un *odds ratio* de 1,30 (IC95%: 1,13 - 1,49) para hipertensión arterial, 1,73 (IC95%: 1,69

- 2,74) para diabetes mellitus, 2,29 (IC95%: 1,99 - 2,63) para obesidad, 1,47 (IC95%: 1,30 - 1,65) para hipertrigliceridemia y 0,97 (IC95%: 0,85 - 1,11) para hipercolesterolemia. Estos resultados, sugerentes de una relación inversa entre valores de vitamina D y prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, dieron lugar a otro estudio, con datos de la misma encuesta, que evaluó la asociación con enfermedad cardiovascular, en sujetos que referían haber tenido o tener angina de pecho, infarto de miocardio o ACV como indicadores de enfermedad cardiovascular. Se evaluaron datos de 16.603 sujetos y se determinó una prevalencia global de enfermedad cardiovascular del 8%. Sin bien la media de vitamina D fue de 29,6 ng/ml, se analizaron los datos considerando déficit de vitamina D valores menores a 20 ng/ml, que es el valor sugerido por el la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos [14]. El odds ratio para enfermedad cardiovascular ajustado por edad, sexo, estación del año en que se midió, índice de masa corporal, actividad física, tabaquismo, hipertensión, diabetes, dislipemia, enfermedad renal y uso de vitamina D, fue de 1,20 (IC95%: 1,01 - 1,36).

En ambos estudios se observa que existe asociación entre “déficit” de vitamina D con prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular. El problema es que los estudios de corte transversal no descartan la causalidad reversa. Por ello resultan imprescindibles los estudios prospectivos observacionales. En estos estudios se observa una disparidad en los niveles considerados “altos” o “bajos” de vitamina D (como mencionamos precedentemente), en la población incluida, el tiempo de seguimiento y los eventos mensurados. Hasta el momento la principal fuente de datos al respecto es el meta-análisis publicado por Wang y colaboradores en 2012 [11]. Los autores seleccionaron 19 estudios prospectivos que incluyeron 65.994 sujetos en los que se produjeron 6.123 eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, ACV o muerte de causa cardiovascular) (Tabla 3). Los pacientes con valores “bajos” de vitamina D en la medición inicial presentaron, en conjunto, un riesgo relativo acumulado de 1,52 (IC95%: 1,30 - 1,77) para la incidencia de eventos cardiovasculares. Los coeficientes de heterogeneidad del meta-análisis revelan que existe una gran variabilidad entre los estudios. Analizando los eventos por separado, el RR acumulado para muerte de causa cardiovascular fue 1,42 (IC95%: 1,19 - 1,71), para enfermedad coronaria 1,38 (IC95%: 1,21 - 1,57) y para ACV 1,64 (IC95%: 1,27 - 2,10). Esta fuerza de asociación es independiente de la edad, el número de casos registrados por estudio, el método de determinación de la vitamina D, la exclusión de sujetos con enfermedad cardiovascular previa y el ajuste por variables confusoras. Sin embargo la fuerza de asociación es modificada por el tiempo de seguimiento de los pacientes. El RR fue 1,86 en los estudios con seguimiento de 10 o más años y 1,27 en los de menos de 10 años. Esto podría explicarse por modificaciones en los valores de vitamina D a lo largo del tiempo [11].

FIGURA 1. RELACIÓN ENTRE VALORES DE VITAMINA D CIRCULANTES Y RIESGO RELATIVO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ADAPTADO DE REFERENCIA 11).



En conclusión, la evidencia epidemiológica revela una asociación inversa entre valores de vitamina D y la prevalencia e incidencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular.

IV.B. CONSISTENCIA DE LA ASOCIACIÓN

Este punto implica algún grado de controversia. Si bien la recolección de datos presentada en el meta-análisis confeccionado por Wang y colaboradores [11] sostiene la existencia de asociación, analizando uno por uno los estudios incluidos en ese meta-análisis y otros más nos encontramos con resultados contrapuestos. En la Tabla 3 se observan los valores de los riesgos relativos de 19 estudios prospectivos observacionales [15-32]. Se aprecia que, para el mismo evento analizado, la existencia de asociación no tiene el mismo sentido o magnitud. Esto puede deberse a los sesgos que naturalmente tienen todos los estudios observacionales o a que el efecto patogénico de la vitamina D no es similar en diferentes poblaciones. Estos hallazgos se contraponen a la consistencia observada para otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipercolesterolemia o la hipertensión arterial.

TABLA 3. PRINCIPALES ESTUDIOS PROSPECTIVOS EVALUANDO LA RELACIÓN ENTRE DÉFICIT DE VITAMINA D Y EVENTOS CARDIOVASCULARES.

Estudio	Evento analizado	RR (IC95)
Marniemi [15]	infarto	1,30 (0,79-2,14)
Marniemi [15]	ACV	1,00 (0,51-1,95)
Wang [16]	ECV	1,80 (1,05-3,08)
Givanucci [17]	infarto	2,09 (1,24-3,54)
Pilz [18]	eventos CV	2,46 (1,82-3,32)
Melamed [19]	mortalidad CV	1,20 (0,87-1,64)
Pilz [20]	mortalidad CV	5,02 (1,88-13,4)
Klikkinen [21]	mortalidad CV	1,32 (1,05-1,65)
Bolland [22]	eventos CV	1,20 (0,80-1,80)
Semba [23]	mortalidad CV	2,57 (1,12-5,91)
Anderson [24]	eventos CV	1,79 (1,53-2,10)
Cawthon [25]	mortalidad CV	1,52 (0,83-2,80)
Michaelson [26]	eventos CV	1,57 (0,91-2,70)
Hutchinson (a) [27]	mortalidad CV	1,08 (0,79-1,48)
Hutchinson (b) [27]	mortalidad CV	0,93 (0,61-1,44)
Jassal [28]	mortalidad CV	1,11 (0,54-2,26)
Hosseinpanah [29]	eventos CV	2,90 (1,67-5,12)
Kestenbaum [30]	eventos CV	1,40 (0,93-2,12)
Eaton [31]	mortalidad CV	1,27 (0,81-1,99)
Thomas (c) [32]	mortalidad CV	1,67 (1,14-1,84)

(a) En no tabaquistas.

(b) En tabaquistas.

(c) EN síndromes metabólicos.

No obstante, cuando los datos de los estudios se agrupan según ciertas características como tiempo de seguimiento, edad, tamaño muestral, ajuste por confusores, la asociación se verifica en todos los casos.

En resumen, existe cierto grado de inconsistencia entre los estudios realizados hasta ahora.

IV.C. ESPECIFICIDAD

Desde el punto de vista epidemiológico, los datos de la Tabla 3 revelan que no existiría especificidad entre déficit de vitamina D y cada uno de los tipos de enfermedad cardiovascular evaluados. Estos resultados son muy generales (ya que consideran en muchos casos el agregado de varios eventos cardiovasculares en una única variable a considerar, esto es, un punto final combinado), no son suficientes para definir la existencia o no de especificidad y es preciso analizar los eventos de modo individual. Considerando el análisis de estudios que reportan la incidencia de infarto, se observa que existe asociación con

los niveles de vitamina D en tres estudios prospectivos [17, 24, 30] y no se la observa en dos [15, 22]. Respecto del ACV, de los tres estudios que reportan estos datos, dos revelan ausencia de asociación [15, 22] y uno la verifica [24]. El caso de los 12 estudios que evaluaron asociación con mortalidad de causa cardiovascular revela también disparidad de resultados: cinco estudios muestran asociación [18, 21, 23-25] y en siete no se la observa [19, 22, 26-28, 30, 31]. Las causas de estas disparidades son difíciles de establecer. No obstante, se puede argumentar que existe una enorme variabilidad en los puntos de corte utilizados para considerar "bajos" los valores de vitamina D. Ejemplo de ello es el estudio de Semba y colaboradores [23], en el que se verifica que la magnitud y sentido de la asociación entre niveles de vitamina D y mortalidad cardiovascular se modifica según los valores considerados. Se verificó asociación cuando se comparó a los grupos con valores de 40,2 a 63,9 ng/ml versus > de 63,9 ng/ml y <26,2 ng/ml versus >63,9 ng/ml. Sin embargo, el análisis de los pacientes agrupados entre 26,2 a 39,9 ng/ml versus >63,9 ng/ml resultó en ausencia de asociación. Otras explicaciones posibles son la existencia de heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, la diferencia en los tiempos de seguimiento entre los estudios individuales y la posibilidad de variaciones en los valores de vitamina D. En este último punto podemos incluir confusores de análisis de difícil evaluación, como cambios en hábitos alimentarios y de exposición a luz solar.

La información precedente se refiere a los "eventos duros", como se ha dado en llamar al infarto, el ACV y la mortalidad. Cuando se aborda el tema desde la incidencia de algunos de los factores de riesgo que, como vimos precedentemente, tienen asociación con niveles de vitamina D, los resultados son más homogéneos. En el caso de la hipertensión arterial la mejor evidencia disponible hasta este momento es un meta-análisis que incluyó 283.537 sujetos de los cuales el 19,7% desarrollaron hipertensión arterial (HTA) [33]. Se observó que los pacientes con niveles más "altos" de vitamina D tenían menor probabilidad de desarrollar HTA con un RR de 0,70 (IC95%: 0,58 - 0,86). Para la asociación con diabetes tipo 2 se verifica la misma relación. Los datos reportados por un meta-análisis de 76.220 sujetos de los que un 6,55% desarrollaron diabetes revelaron que los sujetos con niveles "altos" de vitamina D se asociaron a un RR de 0,62 (IC95%: 0,54 - 0,70) [34].

En conclusión, la evidencia disponible indica que, en relación con los eventos cardiovasculares no existe especificidad. Sin embargo, sí se puede considerar que existe especificidad al considerar los principales factores de riesgo, como hipertensión arterial y diabetes.

IV.D. TEMPORALIDAD

Este ítem es de particular importancia para poder establecer o no causalidad. La cuestión de la secuencia temporal entre exposición y desarrollo de enfermedad pareciera estar saldada con el meta-análisis de estudios prospectivos realizado por Wang y colaboradores [11]. Sin embargo, existen otras metodologías (que permiten establecer con mayor exactitud esta relación temporal y su influencia) que incluyen a la epidemiología genética. Desde hace muchos años se conoce la relación entre las mutaciones en

el gen del receptor de la vitamina D (VDR) y la variabilidad de su efecto fisiológico [35]. El advenimiento de los estudios de asociación completa de genoma (*genome-wide association studies*) ha permitido la identificación de marcadores genómicos y definir con mayor precisión el grado de asociación entre diferentes mutaciones (por ejemplo las mutaciones de nucleótido simples o *SNPs*). Estos desarrollos tuvieron como consecuencia la aparición de los estudios de randomización mendeliana. En estos estudios se analizan los datos de estudios de cohorte prospectiva incluyendo información sobre la presencia de ciertos *SNPs* (por ejemplo mutaciones del VDR que impliquen mayor o menor función de la vitamina o de otras proteínas relacionadas con el metabolismo de la vitamina D) que han demostrado, previamente tener asociación con determinado evento clínico o enfermedad (en nuestro caso sería incidencia de infarto o muerte cardiovascular). Como la distribución de un rasgo genético (mutación de genes relacionados con la vitamina D) es al azar, se considera que los pacientes son, de esta manera, aleatorizados por la naturaleza a tener mayor o menor efecto de la vitamina D y se disminuye el efecto de confundidores y permite descartar la presencia de causalidad reversa. De este modo, tendremos algunos pacientes que desde el inicio de su vida tienen, de alguna manera, una menor exposición a la vitamina D.

Kühn y colaboradores [36] analizaron una subcohorte de 2.232 sujetos del estudio EPIC-Germany para investigar si existía relación entre mutaciones genéticas e infarto o ACV. En primer lugar se identificaron, mediante estudios que utilizaron la técnica de *genome-wide association*, aquellas *SNPs* que tenían asociación con los niveles circulantes de vitamina D [37, 38], es decir, que eran determinantes de los valores vitamina D circulante. Mediante análisis de regresión multivariado se evaluó la asociación entre niveles de vitamina D, *SNPs* y el riesgo de infarto y ACV. Si bien se observó (coincidentalmente con algunos estudios previos) que los valores “bajos” de vitamina D se asociaban a un mayor riesgo de sufrir muerte CV, infarto y ACV, no se verificó la existencia de asociación entre las mutaciones y el desarrollo de esos eventos clínicos [*Hazard Ratio* = 1,00 (IC95%: 0,71 - 1,42)]. El resultado de este estudio es muy relevante, ya que indicaría que sujetos expuestos a “bajos” niveles de vitamina D determinados genéticamente, no tendrían una mayor predisposición a desarrollar eventos.

En conclusión, el análisis del criterio de temporalidad presenta evidencia contrapuesta entre los estudios epidemiológicos convencionales y los de epidemiología genética.

IV.E. GRADIENTE BIOLÓGICO

La existencia de una relación “dosis-respuesta”, como se describe en el campo de la farmacología, es un indicador de la existencia de relación causal entre una variable y un resultado clínico. Uno de los ejemplos paradigmáticos de esto es el colesterol de baja densidad (colesterol LDL) cuyos valores están directamente relacionados con el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. En el de la vitamina D la evidencia más contundente, hasta el momento, surge del meta-análisis de Wang y colaboradores [11]. Utilizando los datos de 16 estudios de cohorte prospectivos se estimó que por cada

decremento de 10 ng/ml en los niveles de vitamina D circulante el riesgo de sufrir un evento cardiovascular se incrementa un 3% (con un IC95% de 0 a 6%), por análisis de tendencia lineal (Figura 1). Estos resultados revelan la existencia de una relación “dosis-respuesta” inversa, hecho consecuente con otras fuentes de evidencia mencionadas en el apartado sobre fuerza de la asociación. Si bien la magnitud de la relación es baja, comparada con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial o la diabetes mellitus) debe tenerse en consideración que estas cifras provienen de datos de estudios observacionales por lo que la existencia de confusores no medidos puede dar cuenta de estos hallazgos.

Otro estudio que respalda también la existencia de gradiente biológico es el meta-análisis de Kunutsor y colaboradores [33] mencionado previamente. En este caso se verifica que por cada 10 ng/ml de incremento en los valores de vitamina D circulante el RR de desarrollar hipertensión arterial desciende un 12% (IC95%: 19 - 3).

En conclusión, existe gradiente biológico para la asociación vitamina D y eventos cardiovasculares aunque es de escasa magnitud.

IV.F. PLAUSIBILIDAD BIOLÓGICA

Este punto es, tal vez, el más explorado hasta el momento y con resultados más “favorables” hacia la existencia de causalidad, con abundante evidencia del campo de la investigación básica. El principal punto que surge en la literatura es el efecto contrarregulador de la vitamina D sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), ya reportado en 1986 por Resnik y colaboradores [39]. Ejemplo de esto es el estudio de Li y colaboradores [40] realizado en 2002, en el que se observó que ratones a los que se les había suprimido el gen del receptor de vitamina D presentaban incremento en el ARNm de renina y de la proteína. Estos hallazgos han tenido correlato en experimentación humana. Forman y colaboradores [41] evaluaron 184 sujetos normotensos a los que se dividió en grupos según los niveles plasmáticos de vitamina D. Se observó que los sujetos con valores “suficientes” (≥ 30 ng/ml) de vitamina D tenían niveles plasmáticos de angiotensina II más bajos que los sujetos con niveles insuficientes o con deficiencia de vitamina D. Si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores de renina plasmática, los sujetos con valores suficientes de vitamina D tenían valores más bajos que los otros grupos. Si bien el tipo de diseño de estos estudios no permite descartar la causalidad reversa, son consistentes en cuanto a dar una explicación mecanística plausible. Esta acción sobre el SRAA también se manifiesta con efectos reguladores de la hipertrofia tanto miocárdica como del músculo liso vascular [42].

Además de esta importante acción moduladora del SRAA, la evidencia de modelos murinos con supresión del VDR revela acciones sobre citoquinas y sobre el proceso de apoptosis [43].

En conclusión, la evidencia disponible avala la existencia de mecanismos biológicos plausibles relacionados con el desarrollo de algunos factores de riesgo y con mecanismos proaterogénicos.

IV.G. COHERENCIA

Este criterio, tal como se detalla en la Tabla 2, se explica con los datos mencionados en los apartados previos. En resumen, podemos concluir que este punto está justificado.

IV.H. EXPERIMENTACIÓN

El sentido del término “experimentación” es amplio. En el caso particular del análisis de causalidad que estamos realizando, consideraremos la experimentación clínica humana como fuente de evidencia. Tal como se detalla en la Tabla 2, este apartado intenta valorar si las modificaciones en la exposición a vitamina D se asocian a cambios en el resultado clínico, esto es, incidencia de eventos cardiovasculares o, eventualmente, en algunos de los factores de riesgo cardiovascular. Veremos también que, finalmente, aparece el calcio como una variable en el análisis de causalidad.

Uno de los principales determinantes de los niveles de vitamina D endógena es la exposición solar, la que a través de los rayos ultravioleta B (UVB) estimula la síntesis en piel. Krause y colaboradores [44] en 1998, aleatorizaron 18 sujetos con hipertensión arterial leve (estadio I) a recibir, tres veces por semana, exposición a rayos ultravioleta A (que no inciden en la síntesis de vitamina D) o rayos UVB en dosis suberitematosas por 6 semanas. El grupo expuesto a UVB tuvo un incremento del 162% en los niveles de vitamina D circulantes y esto se asoció a una reducción de 6 mmHg en la presión sistólica y diastólica en la medición ambulatoria de 24 horas de presión arterial. Aunque existe un fundamento biológico para explicar estos resultados sobre la presión arterial, tal como hemos visto en el apartado de plausibilidad biológica, el papel de la vitamina D en el metabolismo cálcico no puede ser soslayado. En este punto, es importante mencionar que desde fines la década del 70 se había establecido un posible papel del calcio en la génesis de la hipertensión inducida por el embarazo y de la eclampsia [45]. Esta hipótesis se verificó con el meta-análisis de 14 estudios aleatorizados y controlados en los que se evaluó el efecto sobre la presión arterial y la incidencia de preeclampsia, de la suplementación de calcio en 2.459 mujeres embarazadas [46]. Se observó que el suplemento con calcio reducía 5,40 y 3,44 mmHg las presiones sistólica y diastólica, respectivamente. Asimismo, la intervención se asoció a una reducción del 62% en la probabilidad de desarrollar preeclampsia. Esta línea de pensamiento fue la que siguieron Pfeifer y colaboradores [47], quienes condujeron un estudio aleatorizado y controlado en 148 mujeres ancianas a las que se les administró calcio 1.200 mg + vitamina D 800 UI, o solamente calcio 1200 mg durante 8 semanas. Al final del estudio se verificó un incremento del 72% en los niveles de vitamina D y una reducción de 3,9 mmHg ($p = 0,02$) en la presión arterial sistólica en el grupo calcio + vitamina D, comparado con el grupo calcio. Aunque los efectos cardiovasculares de la suplementación de calcio es tema de controversia actual, el papel de la suplementación con vitamina D, al menos en hipertensión arterial, parece tener un efecto favorable, tal como lo revelan las revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados que estiman una reducción de 2 a 6 mmHg en la presión arterial sistólica [48].

La evidencia en relación con los eventos cardiovasculares es más controvertida. Existen múltiples meta-análisis de estudios en los que se evaluó el efecto de la suplementación con vitamina D (con o sin calcio). La principal limitante de análisis de datos es que la mayor parte de la información disponible proviene de ensayos diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de vitamina D en prevención de caídas, fracturas o mortalidad total. De este modo, los datos referidos a eventos cardiovasculares son productos secundarios de estos estudios. Sólo dos meta-análisis merecen mención en virtud de la calidad metodológica que presentan. Wang y colaboradores [49] identificaron dos estudios que evaluaron el uso de suplemento de vitamina D, comparado contra placebo, en prevención de caídas y fracturas en un total de 2.998 sujetos añosos utilizando dosis de 100.000 UI cada 4 meses [50] y 1.000 UI/día [51]. Reportaron que el RR para eventos cardiovasculares (muerte de causa cardiovascular, infarto fatal y no fatal) fue 0,90 (IC95%: 0,77 - 1,05). Asimismo, identificaron dos ensayos en los que se valoró el uso de la asociación vitamina D + calcio (400 UI/día y 500 mg/día, en ambos estudios), contra placebo, en un total de 36.473 sujetos [52, 53]. En este caso también se observó un resultado neutro, con un RR para eventos cardiovasculares de 1,04 (IC95%: 0,92 - 1,18). Este meta-análisis podría resultar muy restrictivo en cuanto a sus criterios de inclusión. Es por ello que el otro meta-análisis de relevancia es el publicado por Elamin y colaboradores [54]. En este caso se reportaron los resultados discriminando infarto y ACV. En el primer caso se identificaron seis estudios que comunicaron incidencia de infarto en 41.232 sujetos que recibieron diversas combinaciones de calcio y vitamina D, o vitamina D sola contra placebo. Como se observa en la Tabla 4 el RR acumulado para infarto es 1,02 (IC95%: 0,93 - 1,13). Respecto del ACV, analizando seis estudios con un total de 40.745 sujetos el RR también es neutro en cuanto al efecto, pues fue 1,05 (IC95%: 0,88 - 1,25).

TABLA 4. PRINCIPALES ESTUDIOS CONTROLADOS Y ALEATORIZADOS QUE REPORTAN EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D SOBRE EVENTOS CARDIOVASCULARES (ADAPTADO DE CITA 54).

Estudio	Evento analizado	RR (IC95)
Berggren [55]	infarto	1,12 (0,81-1,53)
Brazier [52]	infarto	5,10 (0,25-104,94)
Jackson [56]	infarto	1,05 (0,92-1,20)
Komulainen [57]	infarto	3,08 (0,13-74,81)
Prince [51]	infarto	0,67 (0,11-3,93)
Trivedi [50]	infarto	0,96 (0,81-1,13)
Resultado acumulado		1,02 (0,93-1,13)
Berggren [55]	ACV	1,71 (0,97-3,02)
Brazier [52]	ACV	1,02 (0,06-16,09)
Inkovaara [58]	ACV	2,49 (0,71-8,76)
Jackson [56]	ACV	0,96 (0,83-1,10)
Prince [51]	ACV	1,00 (0,21-4,88)
Trivedi [50]	ACV	1,04 (0,80-1,35)
Resultado acumulado		1,05 (0,88-1,25)

Los resultados de los meta-análisis mencionados pueden parecer desalentadores para los entusiastas de la vitamina D. Sin embargo, debe recordarse que representan el acumulado de eventos cardiovasculares en ensayos destinados a prevenir enfermedades no vasculares y, por ende, con dosis diferentes a las que, teóricamente, debieran evaluarse en enfermedad cardiovascular.

Existen, sin embargo, ensayos de pequeñas dimensiones diseñados específicamente para evaluar el efecto de la vitamina D tanto en factores de riesgo como en la enfermedad cardiovascular. Ejemplo de ello es el estudio de Gepner y colaboradores [59], quienes aleatorizaron 114 mujeres postmenopáusicas con valores basales de vitamina D entre 10 y 60 ng/ml, a recibir vitamina D 2.500 UI/día contra placebo. Evaluaron, luego de 4 meses de tratamiento, el efecto en indicadores subrogantes de riesgo cardiovascular (función endotelial, presión arterial, glucemia, proteína C reactiva de alta sensibilidad). Pese a haberse producido incremento en los valores séricos de vitamina D, el grupo tratado no presentó diferencias en sus parámetros de riesgo cardiovascular respecto del placebo. Otro interesante ejemplo es el publicado por de Zeeuw y colaboradores [60], quienes evaluaron la eficacia y seguridad del paricalcitol, un agonista selectivo del receptor de vitamina D. Aleatorizaron pacientes con diabetes tipo 2 y albuminuria, como expresión de daño renal incipiente, a recibir 1 µg/día, 2 µg/día de paricalcitol o placebo. Se verificó que los sujetos que recibieron 2 µg/día de paricalcitol redujeron los parámetros relacionados con el daño renal.

En conclusión, la experimentación orienta hacia la existencia de causalidad en el caso de la hipertensión pero no respecto de eventos cardiovasculares. No obstante, en este momento está en curso un ensayo de grandes dimensiones en el que se aleatorizarán unos 20.000 sujetos sin enfermedad cardiovascular conocida a recibir, en forma doble factorial, 2.000 UI/día de vitamina D o placebo y omega-3 marino o placebo [61]. Este estudio está diseñado específicamente para evaluar el efecto de estas dos intervenciones sobre la incidencia de cáncer y de enfermedades cardiovasculares y, se estima, proveerá una respuesta más categórica sobre este tema.

IV.I. ANALOGÍA

En virtud de todo lo expuesto hasta el momento, la referencia con la que se puede establecer analogías respecto de vitamina D y su efecto en las enfermedades cardiovasculares son los factores de riesgo clásicos. Considerando este punto de referencia, la evidencia indicaría un papel, cuanto menos, marginal, de la vitamina D sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular.

V. ¿EXISTE CAUSALIDAD?

No es posible ser categórico al respecto, tal como el mismo Bradford-Hill aconseja en su escrito inicial [10]. Si analizamos el caso de la hipertensión arterial, la revisión de

los criterios detallados en el punto 4 revela la existencia de una asociación y, más aún, de causalidad entre el déficit de vitamina D y el desarrollo de este factor de riesgo. Sin embargo, cuando se considera la enfermedad cardiovascular como un conjunto o, incluso, desglosada en sus principales entidades como el infarto y el ACV, el análisis no resulta tan concluyente. De modo que no parece haber relación de causalidad entre vitamina D y la enfermedad cardiovascular.

Dado que la hipertensión arterial es una entidad de alta prevalencia y precede al desarrollo de enfermedad cardiovascular se podría argumentar que los hallazgos de los estudios epidemiológicos están revelando la existencia de causalidad reversa o, simplemente una asociación espuria o indirecta.

Uno de los debates actuales en relación con la vitamina D es si está justificada su utilización como medida preventiva de enfermedad cardiovascular. Este punto abre también la discusión acerca de si se deben utilizar suplementos o, por ejemplo, fomentar otras fuentes de vitamina D como la exposición solar o la fortificación de alimentos. Si tomamos una posición estricta en la prevención de infarto o ACV como objetivo, la respuesta actual es que no sería una medida sustentada en la evidencia, al menos hasta que conozcamos los resultados del estudio VITAL [61]. Sin embargo, si la utilización propuesta está relacionada con revertir los efectos del déficit de vitamina D y prevenir el desarrollo de hipertensión arterial, la evidencia disponible justifica ampliamente esta conducta.

VI. CONSIDERACIONES FINALES

Hemos analizado este tema intentando establecer la existencia o no de causalidad entre vitamina D y desarrollo de enfermedad cardiovascular. Aunque los criterios de Bradford-Hill son una guía importante y reconocida, no son un instrumento que descarte o confirme taxativamente la causalidad de exposición y enfermedad. En resumen, las conclusiones brindadas estarán expuestas a revisión a la luz de nuevas evidencias.

VII. BIBLIOGRAFÍA CITADA

[1] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 (360): 23-33.

[2] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H,

Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vacarro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasserli K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 (380): 2095-128.

[3] GBD 2010 change in leading causes and risks between 1990 and 2010. <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/gbd-2010-change-leading-causes-and-risks-between-1990-and-2010>, consultado el 16 de octubre de 2013.

[4] German JB, Gibson RA, Krauss RM, Nestel P, Lamarche B, van Staveren WA, Steijns JM, de Groot LC, Lock AL, Destaillets F. A reappraisal of the impact of dairy foods and milk fat on cardiovascular disease risk. *Eur J Nutr*. 2009. (48):191-203.

[5] Goldbohm RA, Chorus AM, Galindo Garre F, Schouten LJ, van den Brandt PA. Dairy consumption and 10-y total and cardiovascular mortality: a prospective cohort study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr*. 2011 (93): 615-27.

[6] Scragg R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. *Int J Epidemiol*. 1981 (10): 337-41.

[7] Fabsitz R, Feinleib M. Geographic patterns in county mortality rates from cardiovascular diseases. *Am J Epidemiol*. 1980 (111): 315-28

[8] Bunge M, Medicina Moderna. De mito a ciencia. En: Bunge M. Filosofía para médicos. Ed GEDISA. Buenos Aires. 2012. Pág 43.

[9] Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. www.gradeworkinggroup.org/index.htm, consultado el 16 de octubre de 2013.

[10] Hill AB. THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION? *Proc R Soc Med.* 1965 (58): 295-300.

[11] Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, Marz W, Michaelson K, Lundqvist A, Jassal SK, Barrett-Connor E, Zhang C, Eaton CB, May HT, Anderson JL, Sesso HD. Circulating 25-Hydroxy-Vitamin D and Risk of Cardiovascular Disease. A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012 (5): 819-829.

[12] Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol.* 2012 (109): 359-63.

[13] Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007 (167): 1159-65.

[14] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 (96): 1911-30.

[15] Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppänen R, Hakala P, Rajala T, Rönnemaa T. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015 (3): 188-97.

[16] Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008 (117): 503-11.

[17] Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008 (168): 1174-80.

[18] Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, Boehm BO, Dobnig H. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 (93): 3927-35.

[19] Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008 (168): 1629-37.

[20] Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, März W. Low vitamin d levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke.* 2008 (39): 2611-3.

[21] Kilkkinen A, Knekt P, Aro A, Rissanen H, Marniemi J, Heliövaara M, Impivaara O, Reunanen A. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *Am J Epidemiol.* 2009 (170): 1032-9.

- [22] Bolland MJ, Bacon CJ, Horne AM, Mason BH, Ames RW, Wang TK, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Vitamin D insufficiency and health outcomes over 5 y in older women. *Am J Clin Nutr*. 2010 (91): 82-9.
- [23] Semba RD, Houston DK, Bandinelli S, Sun K, Cherubini A, Cappola AR, Guralnik JM, Ferrucci L. Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *Eur J Clin Nutr*. 2010 (64): 203-9.
- [24] Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, Lappé DL, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*. 2010 (106): 963-8.
- [25] Cawthon PM, Parimi N, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Ensrud KE, Hoffman AR, Shikany JM, Cauley JA, Lane NE, Bauer DC, Orwoll ES, Cummings SR; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 (95): 4625-34.
- [26] Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundström J, Berglund L, Arnlöv J, Hellman P, Blomhoff R, Wolk A, Garmo H, Holmberg L, Melhus H. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2010 (92): 841-8.
- [27] Hutchinson MS, Grimnes G, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromsø study. *Eur J Endocrinol*. 2010 (162): 935-42.
- [28] Jassal SK, Chonchol M, von Mühlen D, Smits G, Barrett-Connor E. Vitamin d, parathyroid hormone, and cardiovascular mortality in older adults: the Rancho Bernardo study. *Am J Med*. 2010 (123): 1114-20.
- [29] Hosseinpanah F, Yarjanli M, Sheikholeslami F, Heibatollahi M, Eskandary PS, Azizi F. Associations between vitamin D and cardiovascular outcomes; Tehran Lipid and Glucose Study. *Atherosclerosis*. 2011 (218): 238-42.
- [30] Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, Jenny NS, Siscovick DS. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2011 (58): 1433-41.
- [31] Eaton CB, Young A, Allison MA, Robinson J, Martin LW, Kuller LH, Johnson KC, Curb JD, Van Horn L, McTiernan A, Liu S, Manson JE. Prospective association of vitamin D concentrations with mortality in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative (WHI). *Am J Clin Nutr*. 2011 (94): 1471-8.
- [32] Thomas GN, Hartaigh B, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, Fischer JE, Grammer TB, Böhm BO, März W. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LU-RIC) Study. *Diabetes Care*. 2012 (35): 1158-64.

33. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 2013 (28): 205-21.

[34] Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013 (36): 1422-8.

[35] Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, Cavalier E, Pieber TR, Lappe JM, Grant WB, Holick MF, Dekker JM. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 (75): 575-84.

[36] Kühn T, Kaaks R, Teucher B, Hirche F, Dierkes J, Weikert C, Katzke V, Boeing H, Stangl GI, Buijsse B. Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Its Genetic Determinants in Relation to Incident Myocardial Infarction and Stroke in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany Study. *PLoS One*. 2013 (8): e69080.

[37] Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, Simon KC, McCullough ML, Gallicchio L, Jacobs EJ, Ascherio A, Helzlsouer K, Jacobs KB, Li Q, Weinstein SJ, Purdue M, Virtamo J, Horst R, Wheeler W, Chanock S, Hunter DJ, Hayes RB, Kraft P, Albanes D. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet*. 2010 (19): 2739-2745.

[38] Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, Kiel DP, Streeten EA, Ohlsson C, Koller DL, Peltonen L, Cooper JD, O'Reilly PF, Houston DK, Glazer NL, Vandenput L, Peacock M, Shi J, Rivadeneira F, McCarthy MI, Anneli P, de Boer IH, Mangino M, Kato B, Smyth DJ, Booth SL, Jacques PF, Burke GL, Goodarzi M, Cheung CL, Wolf M, Rice K, Goltzman D, Hidioglou N, Ladouceur M, Wareham NJ, Hocking LJ, Hart D, Arden NK, Cooper C, Malik S, Fraser WD, Hartikainen AL, Zhai G, Macdonald HM, Forouhi NG, Loos RJ, Reid DM, Hakim A, Dennison E, Liu Y, Power C, Stevens HE, Jaana L, Vasan RS, Soranzo N, Bojunga J, Psaty BM, Lorentzon M, Foroud T, Harris TB, Hofman A, Jansson JO, Cauley JA, Uitterlinden AG, Gibson Q, Järvelin MR, Karasik D, Siscovick DS, Econs MJ, Kritchevsky SB, Florez JC, Todd JA, Dupuis J, Hyppönen E, Spector TD. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 2010 (376): 180-188.

[39] Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension: relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med*. 1986 (105): 649-654

[40] Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002 (110): 229-38.

[41] Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension*. 2010 (55): 1283-8.

[42] Lutsey PL, Michos ED. Vitamin D, calcium and atherosclerotic risk: evidence from serum levels and supplementation studies. *Curr Atheroscler Rep*. 2013 (15): 293.

[43] Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu

C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008 (29): 726-76.

[44] Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998 (352): 709-10.

[45] Belizán JM, Villar J. Possible role of calcium in the development of pregnancy toxemia. *Arch Latinoam Nutr.* 1979 (29): 39-65.

[46] Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, Hatala R, Cook DJ, Lang JD, Hunt D. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 1996 (275): 1113-1117.

[47] Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 (86): 1633-7.

[48] Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010 (8): 1599-608.

[49]. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med.* 2010 (152): 315-23.

[50] Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003 (326): 469.

[51] Prince RL, Austin N, Devine A, Dick IM, Bruce D, Zhu K. Effects of ergocalciferol added to calcium on the risk of falls in elderly high-risk women. *Arch Intern Med.* 2008 (168): 103-8.

[52] Brazier M, Grados F, Kamel S, Mathieu M, Morel A, Maamer M, Sebert JL, Fardellone P. Clinical and laboratory safety of one year's use of a combination calcium + vitamin D tablet in ambulatory elderly women with vitamin D insufficiency: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2005 (27): 1885-93.

[53] Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, Heckbert SR, Johnson KC, Manson JE, Sidney S, Trevisan M; Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation.* 2007 (115): 846-54.

[54] Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al.. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 (96): 1931-42.

[55] Berggren M, Stenvall M, Olofsson B, Gustafson Y. Evaluation of a fall-prevention program in older people after femoral neck fracture: a one-year follow-up. *Osteoporos Int.* 2008 (19): 801-809

[56] Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Blanchette P, Bonds DE, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Cauley JA, Chlebowski RT, Cummings SR, Granek I, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller LH, Langer RD, Lasser NL, Limacher MC, Ludlam S, Manson JE, Margolis KL, McGowan J, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Sarto GE, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Whitlock E, Anderson GL, Assaf AR, Barad D; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006 (354): 669-83.

[57] Komulainen M, Kröger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, Honkanen R, Jurvelin J, Saarikoski S.

Prevention of femoral and lumbar bone loss with hormone replacement therapy and vitamin D3 in early postmenopausal women: a population-based 5-year randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 (84): 546-52.

[58] Inkovaara J, Gothoni G, Halttula R, Heikinheimo R, Tokola O. Calcium, vitamin D and anabolic steroid in treatment of aged bones: double-blind placebo-controlled long-term clinical trial. *Age Ageing*. 1983 (12): 124-30.

[59] Gepner AD, Ramamurthy R, Krueger DC, Korcarz CE, Binkley N, Stein JH. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk. *PLoS One*. 2012 (7): e36617.

[60] de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, Parving HH, Pritchett Y, Remuzzi G, Ritz E, Andress D. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 (376): 1543-51.

[61] Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D, Zaharris E, Macfadyen JG, Danielson E, Lin J, Zhang SM, Buring JE. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012 (33): 159-71.

LÁCTEOS, CALCIO Y RIESGO DE CÁNCER

Prof. María Luisa Garmendia

mgarmendia@inta.uchile.cl

- *Profesor Asistente Universidad de Chile.*

Prof. Ricardo Uauy

uauy@inta.uchile.cl

- *Profesor Titular Universidad de Chile.
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos.
INTA Universidad de Chile.*

RESUMEN

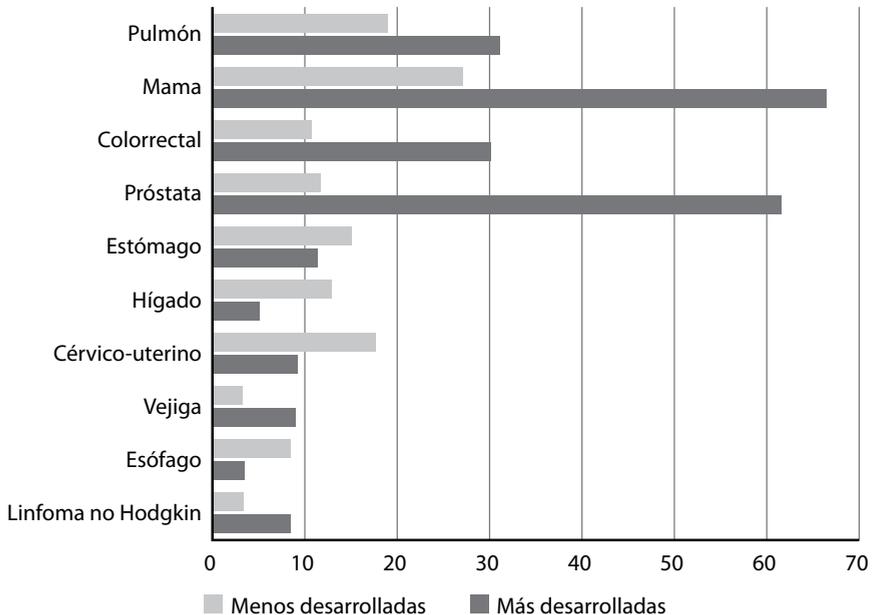
En el año 2008 ocurrieron en el mundo un total de 57 millones de muertes, de las cuales el 63% (36 millones) fueron causadas por enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), mayormente cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedad respiratoria crónica. Dentro de las muertes por ECNT, 48% se debieron a enfermedad cardiovascular y 21% a cáncer. Existe gran variación en las cifras de cáncer según las regiones del mundo, aunque el cáncer de pulmón es la causa de muerte por cáncer más frecuente en ambos sexos. En este capítulo se analiza la relación entre la ingesta de calcio y la incidencia de cáncer, y se observa que el calcio tiene un poder protector sobre el cáncer en mujeres, pero en el caso de los hombres queda por aclarar. Más aún, una dieta rica en calcio por sobre la recomendación de ingesta diaria, podría aumentar el riesgo de cáncer de próstata en los hombres. El efecto que ha mostrado mayor fuerza y de forma más consistente es el rol protector del calcio sobre el cáncer colorrectal, mediado probablemente por el efecto antiproliferativo y apoptótico del calcio.

I. INTRODUCCIÓN. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER: INCIDENCIA, MORTALIDAD, TENDENCIA

En el año 2008 ocurrieron en el mundo un total de 57 millones de muertes, de las cuales el 63% (36 millones) fueron causadas por enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), mayormente cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedad respiratoria crónica. Dentro de las muertes por ECNT, 48% se debieron a enfermedad cardiovascular y 21% a cáncer. Las localizaciones de cáncer que ocuparon la mayor parte de estas muertes a nivel mundial fueron pulmón, estómago, hígado y colorrectal [1].

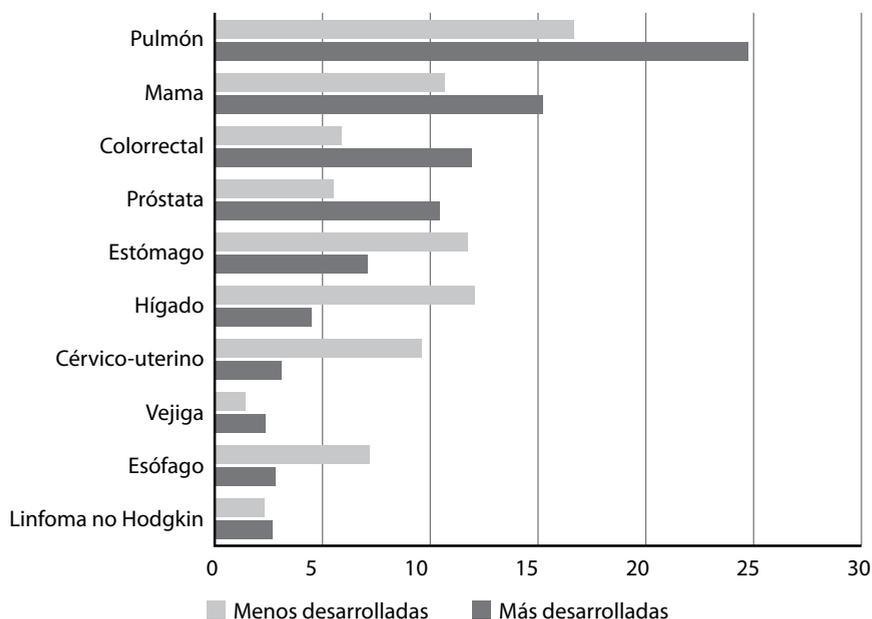
Existe gran variación en las cifras de cáncer según las regiones del mundo. Dentro de las regiones de altos ingresos, el cáncer de mama en mujeres y el de próstata en hombres son los diagnosticados más frecuentemente. El cáncer de pulmón es la causa más común de muerte por cáncer en ambos sexos. En los países de ingresos medios y bajos, donde ocurren dos tercios de las muertes a nivel mundial, las tres formas de cáncer más comunes son el de pulmón, estómago e hígado en hombres, y mama, cérvico-uterino y pulmón en mujeres, mostrando que todavía existen altas tasas de cánceres asociados a etiología infecciosa: el cérvico-uterino vinculado al virus papiloma humano, el de estómago asociado al *Helicobacter pylori* y el de hígado al virus de la hepatitis B (Figuras 1 y 2) [2].

FIGURA 1. INCIDENCIA DE CÁNCER EN EL MUNDO SEGÚN REGIONES DESARROLLADAS Y EN DESARROLLO. TASAS ESTANDARIZADAS POR EDAD POR 100.000 HABITANTES, AÑO 2008.



Fuente: GLOBOCAN, IARC, 2008.

FIGURA 2. DIEZ PRIMERAS CAUSAS DE MORTALIDAD EN EL MUNDO SEGÚN REGIONES DESARROLLADAS Y EN DESARROLLO. TASAS ESTANDARIZADAS POR EDAD POR 100.000 HABITANTES, AÑO 2008.



Fuente: GLOBOCAN, IARC, 2008.

Se estima que el cáncer continuará avanzando en su importancia como causa de morbilidad y mortalidad en las próximas décadas en todas las regiones del mundo, ya que mientras las enfermedades cardiovasculares son en gran parte prevenibles y también curables, el cáncer no siempre tiene tratamiento exitoso y su prevalencia aumenta con la edad. Por lo tanto, al aumentar la expectativa de vida de la población general, también aumenta la incidencia de cáncer. Se estima que para el año 2030, el aumento de la incidencia de cáncer respecto a 2008 será mayor en países de bajos y medio ingresos (70%), comparado con los países de medio-alto (58%) o de altos ingresos (40%).

Siguiendo los patrones globales, el cáncer es ya la segunda causa de muerte en los países que componen el Cono Sur (Argentina, Chile y Uruguay). Las tasas de mortalidad ajustadas por edad en el año 2008 fueron de 104, 111 y 101 por cien mil habitantes para Chile, Argentina y Uruguay, respectivamente (Figura 3). Las tres primeras localizaciones de cáncer como causa de muerte por cáncer para ese año fueron próstata, estómago y pulmón en Chile, mama, pulmón y próstata en Argentina y próstata, pulmón y mama en Uruguay [2] (Tabla 1).

FIGURA 3. INCIDENCIA DE CÁNCER EN EL MUNDO SEGÚN REGIONES DESARROLLADAS Y EN DESARROLLO. TASAS ESTANDARIZADAS POR EDAD POR 100.000 HABITANTES, AÑO 2008.



Fuente: GLOBOCAN, IARC, 2008

TABLA 1. TASAS DE INCIDENCIA Y MORTALIDAD AJUSTADAS POR EDAD POR 100.000 HABITANTES SEGÚN LOCALIZACIÓN DE CÁNCER, AÑO 2008.

	Chile		Argentina		Uruguay		América Latina y Caribe		Mundo	
	Incid.	Mort.	Incid.	Mort.	Incid.	Mort.	Incid.	Mort.	Incid.	Mort.
Esófago	4,3	3,5	4,4	3,6	6,8	5,6	3,3	2,8	7,0	5,8
Estómago	17,9	15,0	6,8	5,6	10,3	8,4	11,7	9,6	14,0	10,3
Colorrectal	13,0	7,7	20,4	11,8	27,9	16,2	11,4	6,6	17,2	8,2
Hígado	4,5	4,3	3,4	3,2	1,7	1,8	5,2	5,3	10,8	9,9
Vesícula Biliar	10,4	8,9	2,9	2,4	3,4	2,9	3,0	2,3	2,0	1,5
Pulmón	14,0	12,5	20,5	18,0	29,0	25,5	13,0	12,0	22,9	19,3
Próstata	57,4	16,8	58,8	15,6	102,8	26,1	48,4	16,3	27,9	7,4
Riñón	5,5	3,2	6,1	3,4	7,8	4,4	3,0	1,7	4,0	1,6
Páncreas	5,4	5,1	7,3	7,0	8,5	8,1	4,2	4,1	3,9	3,7
Mama	40,1	11,0	74,0	20,1	90,7	24,3	39,7	12,4	38,9	12,4
Cuerpo útero	2,3	1,0	5,0	2,1	3,8	2,0	5,1	2,0	8,2	1,9
Cuello útero	14,4	6,6	3,8	7,4	16,5	6,8	23,5	10,8	15,2	7,8

Fuente: GLOBOCAN, IARC, 2008.

II. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER

Si bien se lo reconoce como una enfermedad tipificada por el crecimiento celular descontrolado, en realidad el cáncer no es una única enfermedad, sino un grupo de

más de 100 enfermedades caracterizadas por crecimiento celular no controlado, como resultado de cambios en la expresión génica. Estos cambios pueden ser inducidos por agentes carcinogénicos, infecciones o inflamación crónica, o por cambios inducidos por factores dietarios en etapas críticas del ciclo vital, que llevan a modificar el riesgo de cáncer en etapas más avanzadas de la vida.

Respecto a las causas precisas del cáncer, esto se ha logrado identificar para tan solo una minoría de los mismos, posiblemente un 5-10% con los métodos actuales de detección. Estos cánceres están ligados a la herencia de genes que cumplen con el rol de regular la replicación celular y por lo tanto en general son heredados. En caso de que correspondan a genes dominantes, el riesgo es muy alto y dependerá del grado de penetración de dichos genes. Individuos con estas mutaciones tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer en forma espontánea o por exposición a agentes desencadenantes endógenos o ambientales. El resto de la población, en distinta proporción, tiene una susceptibilidad innata o adquirida a un espectro de enfermedades, entre ellas algunas formas del cáncer. Esa susceptibilidad llevará a la aparición de cáncer cuando se conjugan estos factores con la acción de factores ambientales externos. En algunos casos, estos factores son de tipo dietario/nutricional, y en otros infecciosos o físicos, como la radiación solar. Existen evidencias claras de esta interacción que han sido documentadas por estudios realizados en poblaciones de migrantes, que mostraron cómo grupos étnicos modifican su riesgo de cáncer en forma progresiva hasta asimilarse al del país al cual emigran [3]. Es por esto que debemos considerar que el cáncer es en gran medida prevenible.

Desde los años 80 se ha tratado de cuantificar la contribución relativa de cada uno de los factores que afectan el riesgo de cáncer. Existe consenso que las dos más importantes causas de cáncer son el tabaco (ya sea por el humo y los alquitranes, como en el caso del pulmón, o directamente como agente cancerígeno en aquellos que lo mascan y mantienen en la boca) y la nutrición, incluyendo la dieta no saludable/baja en verduras y frutas, la inactividad física y el exceso de peso. Se considera que un tercio de los casos de cáncer son evitables si se elimina la exposición al tabaco. Después del tabaco, los factores nutricionales constituyen la siguiente causa más importante de cáncer y la primera para aquellas personas que no fuman. Ambas causas son responsables de cerca de la mitad de los cánceres a nivel mundial [4-6]. Además de producir cáncer, son responsables del riesgo de otras ECNT, como las enfermedades cardiovasculares o la diabetes tipo 2 [7].

Entre los agentes infecciosos causantes de cáncer, tanto el virus de la hepatitis B como algunas micotoxinas (relacionadas con hongos que contaminan los cereales que no se almacenaron en forma apropiada) son causas de cáncer hepático, el virus papiloma humano adquirido al nacer a través del canal del parto o más adelante a través de la actividad sexual es causa del cáncer cérvico-uterino. Algunos medicamentos, como la terapia de reemplazo hormonal, o el dietilbestrol –que es un derivado con gran actividad estrogénica y potente como carcinógeno químico– se relacionan con algunos cánceres de la mujer, tanto en la que lo consume como en la próxima generación,

en el caso de que la mujer se encuentre embarazada al consumirlo. La radiación ionizante (solar UV, rayos-X gamma), químicos (benceno, formaldehído, alcohol), metales (arsénico, berilio, cadmio) y la presencia de agentes carcinogénicos en comida, agua y bebidas, son causa de cáncer en sitios específicos [3].

Las variaciones geográficas en las tasas de morbilidad existentes entre países con mayor o menor desarrollo obedecen justamente a diferentes niveles de exposición en los factores de riesgo de cáncer. Los países desarrollados tienen altas tasas de cáncer colorrectal, mama y próstata, probablemente debido a un inicio más precoz de la epidemia de tabaco, al estilo de vida occidental (dieta y sedentarismo) y a la exposición a algunos carcinógenos ocupacionales. Por el contrario, uno de cada cuatro cánceres en países en vías de desarrollo están asociados a infección crónica, bacteriana, micótica o parasitaria [8].

Habitualmente se asume que la muerte debida al cáncer (al igual que las infecciones) tiene causa única y específica. La realidad en el caso del cáncer es mucho más compleja, existiendo interacciones entre diversos factores de riesgo y factores protectores. Esto es particularmente importante en el caso de los factores nutricionales, donde existen componentes de la dieta que son de riesgo y otros que son protectores; estos factores ambientales interactúan desde temprano en la vida con la base genética pudiendo ocurrir cambios en la expresión genética (epigenéticos) asociados al riesgo específico de ciertos cánceres que afectan a un órgano determinado. Además, los efectos de la exposición a agentes químicos o biológicos no siguen curvas dosis respuesta clásicas. Por último, existen exposiciones en momentos críticos del desarrollo que inducen cáncer varias décadas después, cuando ya no queda traza de la exposición. Más aún, la exposición de una madre a factores carcinogénicos durante el embarazo puede afectar a la próxima generación, ya que en el caso de un embarazo con un feto de sexo femenino, los óvulos de la futura generación están expuestos y sujetos a programación epigenética que se expresará en la próxima generación, es decir en la nieta de la madre que dará a luz. Todo esto hace difícil disecar las relaciones causales entre los factores de riesgo y las diferentes formas de cáncer en situaciones específicas.

III. NUTRICIÓN Y CÁNCER

III.A. MÉTODOS PARA EVALUAR LA RELACIÓN ENTRE NUTRICIÓN, DIETA Y LA APARICIÓN DE CÁNCER

El estudio de la relación entre nutrición y cáncer comenzó en los años 60 con varios estudios ecológicos que mostraron la relación entre consumo de grasas y tasas de mortalidad por cáncer de mama o colorrectal en varios países [9]. Asimismo, estudios en migrantes mostraron que individuos que migraban de áreas con baja incidencia de varios cánceres tendían a adquirir los niveles de incidencia de los países a los que migraban [10, 11]. Paralelamente, algunos hallazgos tales como

el descenso de la incidencia y mortalidad del cáncer de estómago en países industrializados debido a la mejor preservación de alimentos, un mejor saneamiento y agua más limpia que disminuyó las infecciones por *helicobacter pylori*, junto con un aumento del consumo de verduras y frutas ricas en ácido ascórbico (vitamina C), reforzaron la hipótesis de que son los factores ambientales y no la herencia los que tienen un rol preponderante en la aparición del cáncer.

Los estudios de "caso y control" retrospectivos reemplazaron a los estudios ecológicos en la evaluación de la relación entre exposición y cáncer comparando sujetos con cáncer con sujetos sin cáncer. Sin embargo, dado que tanto los estudios ecológicos como los de casos y controles pueden ser afectados por diferentes tipos de sesgos, en los años 70 y 80 se avanzó con los llamados estudios de cohorte o de seguimiento. Estos tienen un rol importante en aclarar los potenciales factores de riesgo, ya que permiten medir en forma longitudinal la exposición de diferentes factores en diversos momentos del curso vital, que habitualmente son ignorados en el análisis de causas al momento de su aparición o de la muerte por cáncer, ya que son factores cuya influencia sobre la ocurrencia del cáncer se desarrolla a lo largo del tiempo.

Los diseños para evaluar las posibles causas del cáncer basados en cohortes estudiadas en forma prospectiva son esenciales y absolutamente necesarios para dilucidar qué factores son realmente causales y cuáles son solo asociaciones. Las cohortes prospectivas, a pesar de su gran complejidad y del alto costo asociado a la necesidad de efectuar seguimiento por largo tiempo (varias décadas), son fundamentales tanto por la existencia de un tiempo de latencia entre la exposición y la aparición de la enfermedad, y como por las modificaciones que sufren las exposiciones y la susceptibilidad al cáncer en el tiempo. En estos estudios la relación entre exposición y efecto puede verse afectada por múltiples interacciones con múltiples factores genéticos, epigenéticos o ambientales.

Los estudios de seguimiento de cohorte han entregado la mayor cantidad y calidad de evidencia para evaluar la relación entre cáncer y exposición a diversos factores dietarios en diferentes momentos del ciclo vital. Como ejemplo de este enfoque se pueden analizar el estudio de cohorte que evalúa la salud de 30-40 mil enfermeras en Estados Unidos I y II (*Nurses Health Study*) y el estudio EPIC en Europa, que comenzó en 1992 y que ha seguido más de medio millón de personas en 10 países analizando un sinnúmero de exposiciones dietarias y de exposiciones ambientales, como la influencia de la calidad del agua y del aire sobre la prevalencia de cáncer.

A la vez, se han realizado también algunos estudios controlados aleatorizados evaluando los cambios en hábitos dietarios sobre el riesgo de cáncer, y aunque representan una mejor forma de generar evidencia, estos son complejos, caros y tienen implicancias éticas que dificultan su aplicación en forma general. Finalmente, es necesario compilar y analizar toda la evidencia disponible, incluyendo los diversos tipos de estudios desarrollados; con este fin se han realizado revisiones

sistemáticas y metaanálisis a partir de los resultados de los estudios publicados. Este tipo de análisis si bien es complejo y de gran costo, entrega la mejor evidencia para concluir qué se puede y debe hacer para evitar el cáncer. La elaboración de informes de organismos internacionales y recomendaciones actuales se basan en este tipo de análisis.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) dependiente de la OMS ha publicado varios informes respecto a la prevención de cáncer por factores ambientales, como la actividad física (volumen 6), el consumo de frutas y vegetales (volumen 8) y el consumo de vegetales crucíferos (volumen 9). Probablemente la revisión sistemática más exhaustiva y actualizada respecto a la relación entre cáncer y factores nutricionales, es la realizada por el *World Cancer Research Fund* (WCRF) en conjunto con el *American Institute for Cancer Research* (AICR) en su segundo informe, que fue publicado del año 2007 [7] y que está sujeto a actualizaciones continuas a través del *Continuous Update Project* (CUP) disponibles en www.wcrf.org.

El segundo informe del WCRF/AICR, publicado en el año 2007, examinó toda la evidencia publicada en relación con la dieta y las siguientes localizaciones de cáncer: boca, faringe y laringe, nasofaringe, esófago, pulmón, estómago, páncreas, vesícula biliar, hígado, colon, recto, mama (premenopáusico), mama (postmenopáusico), ovario, endometrio, próstata, riñón, piel, vejiga y cuello uterino. Las exposiciones dietarias que se examinaron fueron: *i) alimentos y bebidas*: cereales (granos), raíces, tubérculos, vegetales, frutas, legumbres, frutos secos, carne, pollo, pescado, huevos, leche y lácteos, grasas y aceites, azúcares y sal, agua, jugos de frutas, refrescos, bebidas calientes, bebidas alcohólicas, producción, preparación, procesamiento, preservación alimentos; constituyentes de la dieta y suplementos; *ii) composición corporal/crecimiento*: adiposidad, crecimiento y desarrollo, lactancia; *iii) actividad física*.

Se realizaron revisiones sistemáticas para cada localización de cáncer y cada una de las exposiciones anteriormente mencionadas. Cuando fue posible, se calcularon las medidas de resumen de los diferentes estudios publicados a través de metaanálisis. Se examinó también la existencia de gradiente dosis-respuesta. La evidencia se clasificó en: *i) convincente*: existencia de al menos 2 cohortes independientes, buena calidad de los estudios, evidencia sólida de estudios de laboratorio, relación dosis-respuesta; *ii) probable*: existencia de al menos 2 cohortes o 5 casos y controles, buena calidad de los estudios, evidencia plausible de estudios de laboratorio, relación dosis-respuesta; *iii) limitado-sugere*: existencia de al menos 2 cohortes o 5 casos y controles, generalmente consistente dosis respuesta, heterogeneidad, evidencia plausible de datos de laboratorio; *iv) limitado-sin conclusión posible*: evidencia inadecuada debido a insuficiencias en el diseño o en el número de estudios que logren ser suficientes o de peor calidad o inconsistentes (Tabla 2). Las recomendaciones para intervención a través de políticas públicas emanadas de este informe se basaron en aquellas exposiciones con calidad de evidencia graduada y calificada como convincente o probable.

TABLA 2. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE PARA ESTABLECER RELACION ENTRE FACTORES DIETARIOS, NUTRICIONALES Y DE ACTIVIDAD FISICA CON EL CÁNCER. INFORME DEL WCRF/AICR 2007.

Grado de evidencia	Criterios
Convincente	Al menos 2 cohortes independientes Buena calidad de los estudios Evidencia sólida de estudios de laboratorio Dosis respuesta entre exposición y cáncer clara
Probable	Al menos 2 cohortes o 5 estudios caso y control Buena calidad de los estudios Evidencia plausible de estudios de laboratorio Dosis respuesta presente
Limitado- sugerente	Al menos 2 cohortes o 5 casos y controles Dosis respuesta en general consistente Heterogeneidad en resultados de los estudios Evidencia plausible de datos de laboratorio
Limitado-no conclusión	Evidencia inadecuada Insuficientes estudios en número o calidad o inconsistentes
Efecto en riesgo improbable	Evidencia indica que relación es poco probable

IV. LECHE, CALCIO Y SU RELACIÓN CON CÁNCER

La leche y sus productos derivados (crema, queso, mantequilla, yogur, etc) son importantes componentes de la dieta en diversas partes del mundo, particularmente durante la infancia y adolescencia. La leche es producida por todos los animales mamíferos, aunque solo se utiliza en su producción la procedente de rumiantes, particularmente la de vaca. Proporcionan alta energía proveniente de grasa y proteínas, pero también contienen vitaminas (retinol, riboflavina, vitamina B12) y minerales. La leche entera de vaca contiene 3,4 g de proteína y 3,6 g de grasa por cada 100 g, siendo saturados dos tercios de los ácidos grasos. Contiene también 5% de lactosa como hidrato de carbono. La leche, el yogur y el queso contienen altos niveles de calcio, el cual es fundamental en el metabolismo del hueso, la actividad muscular y nerviosa y el control de la diferenciación y proliferación celular. Debido a estas funciones, las guías dietarias de los países han promovido la ingesta de leche y productos lácteos, constituyendo en la actualidad la principal fuente de calcio en las poblaciones de muchos países occidentales. Sin embargo, los patrones de consumo de leche y sus derivados en el mundo son muy heterogéneos, variando desde 0,5% del total de la energía en África hasta 15% en algunos países desarrollados.

La evidencia epidemiológica que ha examinado el rol de la ingesta de lácteos y calcio con cáncer entrega resultados no siempre fáciles de explicar totalmente y puede diferir fundamentalmente según las diversas localizaciones del cáncer. La

evidencia que ha examinado esta relación se basa principalmente en la leche proveniente de la vaca y del queso en cualquiera de sus variedades. No se considera en el análisis la leche materna, las fórmulas infantiles o la leche de soya. Esta evidencia proviene de países con alto consumo de leche y donde el calcio es un buen marcador del consumo de lácteos. Respecto al calcio, la evidencia en muchos estudios se ha basado en el aporte de calcio proveniente de la leche, la leche y sus derivados, la ingesta de calcio total y finalmente el aporte de los suplementos de calcio.

Respecto a la relación entre lácteos, calcio y cáncer total, la evidencia es escasa. El NIH-AARP *Diet and Health Study* analizó recientemente la relación entre consumo de lácteos y calcio con cáncer total y según localización en medio millón de personas de Estados Unidos, donde se evaluó la ingesta dietaria a través de una encuesta de frecuencia de consumo. Se examinaron las cifras de cáncer 7 años después. En este estudio, los productos lácteos, y la ingesta de calcio total tanto dietario como vía suplementación, no se asociaron con cáncer en hombres, mientras que el calcio dietario y la ingesta total de calcio fueron factores protectores de cáncer en mujeres. La ingesta total de calcio mostró una relación no lineal con la incidencia de cáncer, con un efecto protector hasta una dosis de 1.300 mg/d, sin reducción adicional del riesgo de cáncer por sobre esta cantidad [12]. Este estudio mostró también un efecto protector del calcio total en los cánceres digestivos, con un 16% de reducción en hombres (RR_{Q5vs Q1}: 0,84; IC95%: 0,77 - 0,92) y un 23% en las mujeres (RR_{Q5vs Q1}: 0,77; IC95%: 0,69 - 0,91). Asimismo, la ingesta de productos lácteos se asoció con una disminución de los cánceres de origen digestivo.

El cáncer colorrectal es la localización que más consistentemente se ha asociado de forma inversa al consumo de lácteos y calcio. En un análisis combinado de 10 estudios de cohorte, Cho y colaboradores observaron reducciones de las cifras de cáncer entre el 15-20% tanto para calcio total como para el consumo de leche [14]. El estudio NIH-AARP también mostró reducciones de riesgo tanto para productos lácteos como para calcio dietario, suplementos de calcio y calcio total en hombres y en mujeres [15]. Hunchareck, en un meta-análisis de 60 estudios con 26.335 casos de cáncer colorrectal, encontró reducciones para cáncer de colon en las categorías de mayor consumo de leche y productos lácteos respecto de las más bajas, con riesgos relativos de 0,78 (IC95%: 0,67 - 0,92) y 0,84 (IC95%: 0,75 - 0,95) respectivamente, y no se encontró asociación significativa en el cáncer rectal. Se observó también una reducción de riesgo de cáncer colorrectal en su conjunto con la ingesta de calcio tanto dietario o vía suplementación [16].

La revisión sistemática de la literatura del WCRF/AICR correspondiente al *Continuous Update Project Report 2011* mostró un efecto protector tanto del consumo total de productos lácteos como del consumo de leche sobre el cáncer colorrectal [13] (Tabla 3). Se estimó que el consumo de leche se asoció con un 9% de descenso del riesgo por 200 mg/d de ingesta para el cáncer colorrectal (RR por 200 mg/d: 0,88; IC95%: 0,74 - 1,05) (Figura 4) y con la misma dirección para cánceres de colon y recto por separado, pero sin alcanzar significancia estadística. Los metaanálisis por porciones

al día también fueron en la dirección de disminución del riesgo pero sin alcanzar significancia estadística. Respecto al consumo total de productos lácteos, se encontró que un consumo de 400 mg/d se asoció a un 9% de descenso del riesgo (RR por 400 mg/d de consumo total de productos lácteos: 0,85; IC95%: 0,81 - 0,90) (Figura 5). Respecto al calcio dietario, en este mismo informe se reportó un 6% de descenso del riesgo por consumo de cada 200 mg/d en el cáncer colorectal y un 7% descenso para el cáncer de colon. La misma dirección inversa se observó para el cáncer rectal, pero sin alcanzar significancia estadística.

TABLA 3. ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES NUTRICIONALES Y LOCALIZACIONES DE CÁNCER. FACTORES PROTECTORES.

	Disminuye el riesgo		Aumenta el riesgo	
	Exposición	Localización	Exposición	Localización
Convincente				
Probable	Leche ¹	Colorrectal	Calcio > 1,5 g/d ²	Próstata
	Calcio (suplementos) ³	Colorrectal		

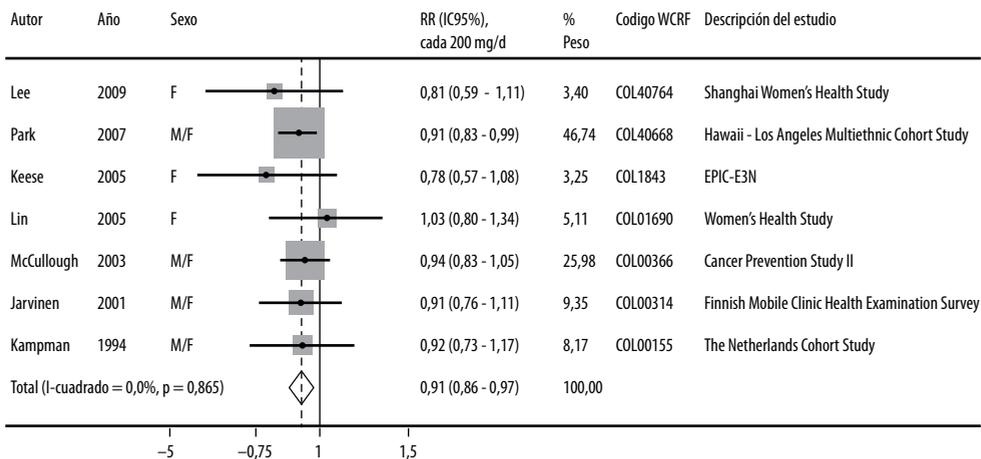
1 Leche de vaca. La evidencia proviene de estudios en poblaciones de altos ingresos donde el calcio puede ser considerado un marcador del consumo de lácteos.

2 Efecto sólo aparante en altas dosis (mayor a 1,5 g/día o aun más alta). Incluye dietas ricas en calcio y alimentos fortificados con calcio.

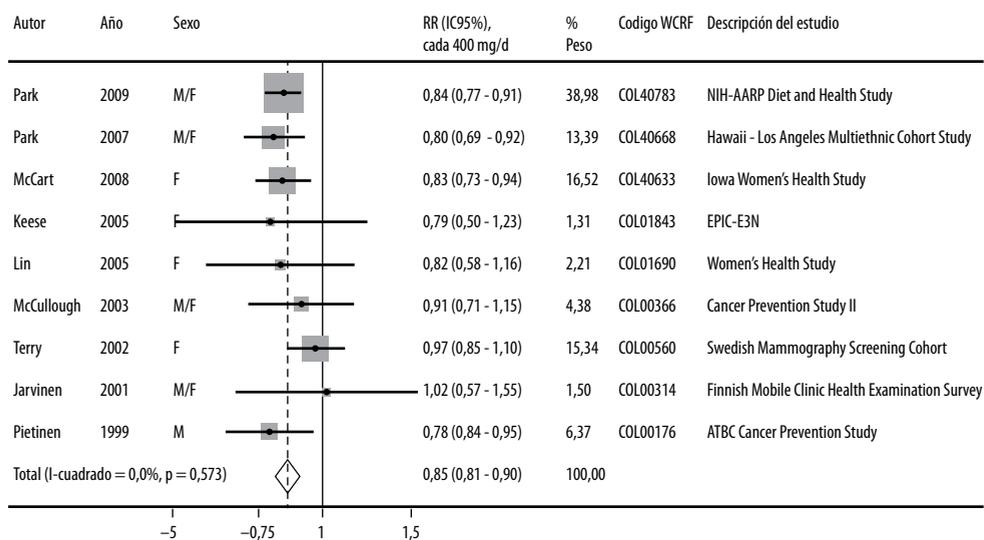
3. Evidencia proviene de dosis de suplementos mayores a 1.200 mg/d.

Fuente: World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2011.

FIGURA 4. DOSIS RESPUESTA Y METAANÁLISIS Y CONSUMO DE LECHE Y CÁNCER COLORRECTAL (POR 200 MG/D).



Fuente: World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer, 2011.

FIGURA 5. DOSIS-RESPUESTA Y METAANÁLISIS DE PRODUCTOS LÁCTEOS Y CÁNCER COLORRECTAL (POR 400 MG/D).

Fuente: World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. *Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer, 2011.*

Respecto a los mecanismos involucrados en esta protección, se postula que cualquier efecto del consumo de leche en la reducción de cáncer colorrectal parece estar mediado por el calcio en sí mismo, el cual contribuye a restringir la proliferación celular, promueve la diferenciación e induce la apoptosis, tanto en células normales como en células tumorales. Adicionalmente, la unión del calcio a la bilis y los ácidos grasos en el tracto gastrointestinal podría reducir el daño a la mucosa intestinal. La leche incluye también algunos constituyentes bioactivos como la vitamina D o el ácido linoléico conjugado, que también podrían tener un rol. Respecto al queso, aunque varios estudios han sugerido que una mayor ingesta se podría asociar a un aumento del riesgo de cáncer colorrectal, el informe concluye que la evidencia es limitada e inconsistente.

Con respecto al cáncer de próstata, varios estudios han examinado esta relación con resultados no totalmente consistentes. Giovannucci y colaboradores, en la cohorte del *Health Professionals Follow-up Study*, no encontró asociación entre alta ingesta de calcio y cáncer de próstata total, pero sí en hombres con cánceres ya avanzados y fatales. El calcio dietario y el de suplementación fueron independientemente asociados a mayor riesgo cuando el consumo excedió los 1,5 g por día [17]. En el *alpha-Tocopherol, Beta-Carotene (ATBC) Cancer Prevention Study*, en el grupo con mayor ingesta de calcio dietario por sobre 2,0 g también se observó un mayor riesgo (RR para ≥ 2.000 mg/d: 1,63; IC95%: 1,27 - 2,10) así como el en el grupo de mayor consumo de lácteos (RR_{Q5vs Q1}: 1,26; IC95%: 1,04 - 1,51) [18]. Sin embargo Mitrou, en un estudio prospectivo de 10.011

hombres con 815 casos de cáncer de próstata, no encontró asociación significativa ni con el consumo de productos lácteos, ni con el calcio dietario o vía suplementación independiente de la dosis [19]. El estudio más reciente del *National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study*, mostró que comparado con los hombres en el más bajo tercil de ingesta de productos lácteos, los hombres en el tercil más alto mostraron un RR de 2,2 (IC95%: 1,2 - 3,9). La leche baja en grasa se asoció a mayor riesgo, pero no así la leche entera. El calcio dietario también se asoció de forma directa al riesgo (RR_{T3 vs T1}: 2,2; IC95%: 1,4 - 3,5) [20]. Los meta-análisis realizados en el informe del WCRF/AICR del año 2007 mostraron un efecto directo y significativo entre el consumo de dieta rica en calcio y cáncer de próstata (RR por gramo de calcio/día: 1,16; IC95%: 0,64 - 2,14) con alta heterogeneidad entre los estudios y con aparente efecto dosis-respuesta solo en los estudios de cohorte y no en los caso-control (Tabla 3). La conclusión del informe fue que la dieta alta en calcio podría ser una causa probable de cáncer de próstata. En el estudio *NIH-AARP*, el consumo de lácteos también se asoció a cáncer de próstata (RR_{Q5vs Q1}: 1,06; IC95%: 1,01 - 1,12), no así el consumo de calcio, incluso a dosis altas (2.000 contra 500-750 mg/d) [15]. El mecanismo postulado para explicar esta asociación podría ser que la alta ingesta de calcio disminuye la formación de 1,25 dihidroxivitamina D a partir de la vitamina D, disminuyendo de esta forma el efecto anticarcinogénico de la vitamina D y produciendo mayor proliferación en la próstata. Se ha observado también que los alimentos lácteos podrían incrementar los niveles séricos de *insulin-like growth factor* (IGF-I), un mitógeno asociado con mayor riesgo de cáncer de próstata [7, 15]. Lo cierto es que frente a estos datos solo queda esperar los resultados de estudios mas detallados y mejor controlados, antes poder llegar a una conclusión definitiva sobre este tema.

V. CONCLUSIÓN

Alrededor de 30% de los casos de cáncer que ocurren en la actualidad se deben a malos hábitos dietarios y de actividad física, siendo los factores nutricionales la segunda causa de cáncer después del consumo de tabaco. En el caso de la ingesta de lácteos y calcio y su relación con cáncer, la evidencia epidemiológica existente ha mostrado una relación fuerte como factor protector de cáncer de colorrectal o de posible riesgo en el caso de cáncer de próstata con ingestas altas. Las posibles diferencias en los efectos del calcio, al parecer, dependen de las dosis y las diversas localizaciones del cáncer según sexo. El calcio dietario y la ingesta total de calcio han mostrado ser claramente protectores de cáncer en mujeres, pero en el caso de los hombres queda por aclarar si existe una mayor susceptibilidad con ingestas mas allá de las recomendaciones establecidas de ingesta de calcio. Se necesitan más estudios de seguimiento y ensayos controlados que resuelvan estos hallazgos para establecer recomendaciones dietarias en relación con los lácteos y el calcio para la población general y eventualmente recomendaciones específicas a poblaciones en riesgo.

En resumen, la evidencia muestra un claro efecto protector del calcio total y de la ingesta de productos lácteos en los cánceres de origen digestivo tanto en hombres como en mujeres con ingestas se dentro de las recomendaciones establecidas. Por otro lado, una dieta rica en calcio por sobre la recomendación de ingesta diaria, podría aumentar el riesgo de cáncer de próstata en los hombres. El efecto que ha mostrado mayor fuerza y de forma más consistente es el rol protector del calcio sobre el cáncer colorrectal, mediado probablemente por el efecto antiproliferativo y apoptótico del calcio.

V. BIBLIOGRAFÍA CITADA

- [1] World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. 2011.
- [2] World Health Organization International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. GLOBOCAN, 2008.
- [3] World Health Organization IAfRoC. World Cancer report 2008. . Peter Boyle y Bernard Levin ed. Lyon, 2008.
- [4] Doll R. The causes of cancer. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001;49(2):193-200. doi: MDOI-RESP-04-2001-49-2-0398-7620-101019-ART10 [pii].
- [5] Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66(6):1191-308.
- [6] Boffetta P, Nyberg F. Contribution of environmental factors to cancer risk. *Br Med Bull* 2003;68:71-94.
- [7] World Cancer Research Fund American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and The Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington DC AICR, 2007.
- [8] Martin L. Brown SJG, Gerrit Draisma, Joe Harford, and Joseph Lipscomb. . Health Service Interventions for Cancer Control in Developing Countries. Segunda edición. ed: Oxford University Press., 2008.
- [9] Sasaki S, Horacsek M, Kesteloot H. An ecological study of the relationship between dietary fat intake and breast cancer mortality. *Prev Med* 1993;22(2):187-202. doi: S0091-7435(83)71016-9 [pii]10.1006/pmed.1993.1016.
- [10] Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968;40(1):43-68.

[11] Stanford JL, Herrinton LJ, Schwartz SM, Weiss NS. Breast cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. *Epidemiology* 1995;6(2):181-3.

[12] Behl M, Rao D, Aagaard K, et al. Evaluation of the association between maternal smoking, childhood obesity, and metabolic disorders: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect* 2013;121(2):170-80. doi: 10.1289/ehp.1205404.

[13] World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer, 2011.

[14] Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(13):1015-22.

[15] Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2009;169(4):391-401. doi: 10.1001/archinternmed.2008.578.

[16] Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutr Cancer* 2009;61(1):47-69. doi: 10.1080/01635580802395733.

[17] Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(2):203-10. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0586.

[18] Mitrou PN, Albanes D, Weinstein SJ, et al. A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). *Int J Cancer* 2007;120(11):2466-73. doi: 10.1002/ijc.22553.

[19] Koh KA, Sesso HD, Paffenbarger RS, Lee IM. Dairy products, calcium and prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2006;95(11):1582-5. doi: 10.1038/sj.bjc.6603475.

[20] Tseng M, Breslow RA, Graubard BI, Ziegler RG. Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. *Am J Clin Nutr* 2005;81(5):1147-54.

[21] World Health Organization. THE WORLD HEALTH REPORT Reducing Risks, Promoting Healthy Life. 2002.

[22] World Health Organization International Agency for Research on Cancer. World Cancer report 2008. Peter Boyle y Bernard Levin ed. Lyon, 2008.

EL PAPEL DE LOS PROGRAMAS ALIMENTARIOS BASADOS EN LÁCTEOS. EL CASO DE “PURITA MAMÁ” EN CHILE

Eduardo Atalah

eatalah@med.uchile.cl

- *Médico.*
- *Profesor Titular, Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

RESUMEN

La alimentación y nutrición de la madre durante el embarazo es fundamental para lograr un adecuado crecimiento fetal y reducir el riesgo de diversas patologías del embarazo y recién nacido. En Chile existe limitada información sobre la calidad de la alimentación de la gestante, pero en general se ha demostrado bajo consumo de lácteos, pescado, verduras, calcio, hierro, zinc, vitamina A y DHA entre otros nutrientes críticos.

Los programas alimentarios, de larga trayectoria en Chile, representan una oportunidad para diseñar productos de alta calidad nutricional, que permitan reducir el riesgo de déficit de nutrientes críticos. Este fue el objetivo de desarrollar el producto denominado “Purita Mamá”, una bebida láctea elaborada a base de leche y cereales extruidos, fortificada con 10 vitaminas y 4 minerales, que aporta 413 mg de calcio y 62 mg de DHA y EPA microencapsulado, por porción.

Se realizó un estudio piloto en varios centros de salud que demostró buenos resultados, y en base a esta información se inició su distribución a nivel nacional el 2008. Cinco meses después se realizó una encuesta de aceptabilidad a nivel nacional, que mostró algún grado de rechazo vinculado al sabor, olor y dulzor del producto. El producto fue modificado y un año después se realizó una segunda encuesta nacional, que mostró una mejor evaluación, pero siempre con algún grado de rechazo. A pesar de estas dificultades el alimento entregado entrega un aporte importante de calcio y otros nutrientes críticos en la alimentación de la gestante.

Esta experiencia muestra lo complejo que es introducir en los programas públicos alimentos no tradicionales, aunque sean de muy buena calidad nutricional, la importancia de capacitar e informar

adecuadamente al equipo de salud y a los beneficiarios sobre las características del producto y la necesidad de evaluar permanentemente los programas alimentarios, con el objeto de realizar las modificaciones que sean necesarias para lograr un mejor cumplimiento de los objetivos planteados.

I. INTRODUCCION

Los programas públicos de alimentación complementaria se han desarrollado en Chile en forma continua desde hace más de 60 años. En su origen, el objetivo primordial era contribuir a reducir la desnutrición y la mortalidad materna e infantil, lo que se ha ido modificando en función de los cambios en la situación nutricional de la población y de nuevos conocimientos en alimentación y nutrición. Es interesante destacar que durante todo este tiempo el alimento fundamental ha sido la leche en polvo y que desde su creación la entrega del beneficio ha estado vinculada al cumplimiento de los controles prenatales de la madre y de salud del niño [1, 2].

El Programa Nacional de Alimentación Complementaria es un beneficio gratuito universal, que entrega actualmente alimentos a aproximadamente 1.200.000 embarazadas, nodrizas y niños menores de 6 años, con la única "condicionalidad" de que asistan a los controles de salud y cumplan con las acciones que derivan de este. Sus objetivos están centrados en el cuidado de los primeros 1.000 días de vida: protección de la madre durante la gestación, fomento de la lactancia materna, óptimo crecimiento durante los primeros años de vida y, más recientemente, se ha incorporado la prevención de las enfermedades crónicas [3].

Ha habido una especial preocupación en el país por la nutrición materna, definiéndose normas nacionales para evaluar el estado nutricional de la gestante desde 1981, guías alimentarias para la embarazada desde el 2001 [4] y realizándose revisiones periódicas del alimento distribuido a través de los programas del Ministerio de Salud. El cambio más reciente fue la introducción de la "Purita Mamá", una bebida láctea especialmente formulada para la madre durante el embarazo y lactancia, que trata de cubrir el déficit de nutrientes críticos en este período de la vida [5, 6]. El objetivo de este capítulo es analizar el aporte de este programa a la ingesta diaria de calcio y de otros nutrientes críticos durante la gestación, así como las dificultades y desafíos que implica introducir un alimento no tradicional.

II. NECESIDADES NUTRICIONALES EN EL EMBARAZO

Los requerimientos nutricionales durante el embarazo aumentan para casi todos los nutrientes, en una proporción variable para cada uno de ellos. Existen diversas fuentes de información sobre el tema, no siempre concordantes, siendo las más recientes las del Instituto de Medicina de los EEUU (1997- 2001) y de FAO 2001 [7-9].

FAO estima un requerimiento adicional de 285 Kcal/día el segundo trimestre del embarazo y 475 Kcal/día el tercer trimestre y una cantidad similar la Academia de Medicina de EE.UU. (340 y 452 Kcal/día respectivamente). Ello representa aproximadamente entre el 15 y 25% del requerimiento energético diario, dependiendo del nivel de actividad física de la madre. El requerimiento adicional de proteínas se estima en 25 g/día (54% más que en el período preconcepcional), y se propone mantener

entre 20 y 35% el porcentaje de la energía total aportada por las grasas. Sin embargo se recomienda un aumento del 27% en el aporte de ácidos grasos omega-3, que se encuentran fundamentalmente en pescados grasos y otros productos de origen marino y en menor proporción en aceite de soya, raps (canola), almendras y nueces.

Estos ácidos grasos son fundamentales durante el embarazo y lactancia para el buen funcionamiento del sistema útero-placentario, el desarrollo del sistema nervioso y del sistema visual del niño [10, 11]. Estudios nacionales muestran una mediana de consumo de DHA no superior a los 60 mg/día, cifra muy por debajo de la recomendación mínima de 200 mg/día [12]. Dado el bajo consumo de pescado en nuestra población, es fundamental incorporarlos en forma rutinaria en la alimentación de la embarazada y nodriza, a lo menos dos veces a la semana.

Las recomendaciones para la mayoría de los micronutrientes aumentan entre 10 y 50% (Tabla 1). Uno de los que más aumenta es el hierro, cuyas necesidades son prácticamente imposibles de cubrir a través de la dieta. Ello lleva a la necesidad de utilizar suplementos, aunque el cumplimiento real de esta medida es bajo, lo que se refleja en altas tasas de anemia gestacional, en toda la región.

Llama la atención que las necesidades de calcio no aumentan en el embarazo, manteniéndose en 1.000 mg/día, pero sin lugar a dudas debe considerarse un nutriente crítico que con alta frecuencia está en déficit en la dieta de la población chilena. Durante el tercer trimestre se produce un importante traspaso de calcio materno al feto, que si no es obtenido de la dieta es movilizado desde el tejido óseo materno, lo que puede tener un efecto negativo en etapas posteriores de la vida de la mujer. El déficit de calcio determina además mayor riesgo de hipertensión y parto prematuro [13, 14].

TABLA 1. INGESTA RECOMENDADA DE ALGUNAS VITAMINAS Y MINERALES SEGÚN EL INSTITUTO DE MEDICINA, ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS (DRI 2001).

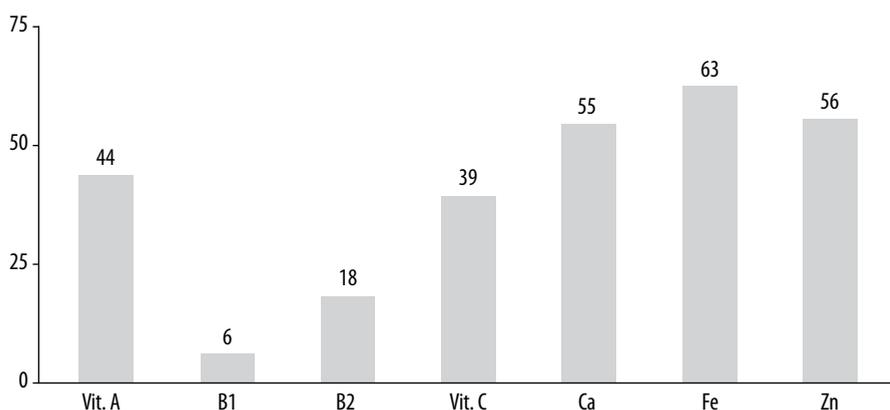
NUTRIENTE Unidad/día	Preconcepcional 19-30 años	Embarazo 19-30 años	Diferencia %
Vitamina A µg ER	700	770	10
Vitamina D µg	5	5	-
Vitamina E mg a tocoferol	15	15	-
Vitamina C mg	75	85	13
Tiamina mg	1,1	1,4	27
Riboflavina mg	1,1	1,4	27
Niacina mg	14	18	29
Vitamina B6 mg	1,5	1,9	27
Folatos µg	400	600	50
Vitamina B12 µg	2,4	2,6	8
Calcio mg	1.000	1.000	-
Hierro mg	18	27	50
Zinc mg	8	11	38
Yodo µg	150	220	47

III. CALIDAD DE LA ALIMENTACION DE LA GESTANTE EN CHILE

Este importante tema ha sido poco estudiado en Chile, existiendo solo dos estudios relativamente recientes, que demuestran importantes deficiencias en relación con las guías alimentarias para la embarazada definidas por el Ministerio de Salud. Un estudio realizado en Santiago en gestantes de bajo peso demostró un exceso de consumo de cereales y un déficit de consumo de verduras, frutas y lácteos, que representaban solo el 53, 60 y 62% respectivamente de las porciones diarias recomendadas [15].

Otro estudio realizado en el sur del país, demostró que cerca de la mitad de las gestantes tenían una ingesta de vitamina A, calcio, hierro y zinc inferior al 75% de la recomendación (Figura 1). La mediana de ingesta de calcio fue 699 mg/día (p25-75, 539-946 mg) muy por debajo de la recomendación de 1.000 mg/día [16]. Otros estudios han demostrado que el 35% de las mujeres no consume leche en la etapa pre-gestacional, situación que mejora durante la gestación, pero representando siempre una baja proporción en relación con las porciones recomendadas [17].

FIGURA 1. PORCENTAJE DE EMBARAZADAS CON UN CONSUMO < 75% DE LA RECOMENDACIÓN EN CONCEPCIÓN, CHILE.



Adaptado de Duran E y cols. Rev Chil Nutr 2007; 34: 321-29.

Otra deficiencia importante de la alimentación de la gestante es el bajo consumo de ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) que en estudios nacionales no supera una mediana de 60 mg/día, muy por debajo de la recomendación mínima de 200 mg durante el embarazo [5, 12].

IV. PROGRAMA DE ALIMENTACION COMPLEMENTARIA PARA LA GESTANTE

El Programa Nacional de Alimentación Complementaria es un programa universal, aunque se focaliza en función del estado nutricional de la madre, entregando un mayor aporte de leche a las gestantes con riesgo nutricional. Beneficia actualmente a cerca del 70% de la población nacional de embarazadas, cobertura que supera el 95% en los sectores de menores ingresos [3].

Entregaba tradicionalmente leche en polvo 26% materia grasa, destacando en los últimos años la fortificación de la leche con hierro, zinc, cobre y vitamina C y más recientemente el reemplazo por una bebida láctea semidescremada (Purita Mamá) especialmente destinada a gestantes y nodrizas. Este producto está elaborado con leche y cereales extruidos, es semidescremada, baja en lactosa, fortificada con 10 vitaminas y 4 minerales, incluyendo 413 mg de calcio por porción. Aporta además ácidos grasos omega-3 (47 mg de DHA + 15 mg de EPA) por porción de 200 ml, cantidad que es equivalente al consumo promedio diario habitual de estos nutrientes. Un estudio piloto en 5 centros de salud de Santiago mostró buena aceptabilidad y tolerancia, y efectos positivos en la concentración de ácidos grasos omega-3 en la membrana del glóbulo rojo de la madre y en la leche materna. Sus características organolépticas fueron bien evaluadas por paneles de expertos, lo que determinó su incorporación al programa nacional el año 2008 [5, 6].

Las embarazadas con estado nutricional normal reciben un kilo mensual del producto desde el primer control prenatal hasta la fecha de parto. Ello permite la preparación de 40 raciones mensuales de 25 gramos y representa un importante aporte promedio/día de diversos micronutrientes (Tabla 2). Destaca un aporte de calcio equivalente al 50% de la recomendación diaria y un porcentaje menor para otros micronutrientes. En el caso de las embarazadas de bajo peso la entrega de la bebida láctea se duplica, lo que permite cubrir una parte importante de las necesidades diarias.

TABLA 2. APORTE PROMEDIO/DÍA DE ALGUNOS MICRONUTRIENTES DE LA PURITA MAMÁ.

NUTRIENTE	Aporte promedio/día Programa básico	
	Cantidad/día	% de la Recomendación
Vitamina A µg ER	160	21
Vitamina D µg	1,3	27
Vitamina C mg	20	24
Folatos µg	173	28
Calcio mg	550	55
Zinc mg	2,5	23
DHA mg	80	40*

*En relación con una recomendación mínima de 200 mg/día.

V. ACEPTABILIDAD Y CONSUMO DE PURITA MAMÁ

Purita Mamá es un producto endulzado con 8% de sacarosa y saborizado con vainilla, características organolépticas diferentes a la Leche Purita Fortificada que recibían previamente, lo que generó cierto grado de rechazo por parte de las usuarias [5]. Frente a este escenario, y a cinco meses de iniciada la distribución de Purita Mamá, el Ministerio de Salud decidió realizar una encuesta nacional de aceptabilidad a fin de conocer la satisfacción usuaria de Purita Mamá y las posibles modificaciones que debieran introducirse para optimizar su consumo. El estudio demostró una moderada aceptabilidad por parte de las usuarias, principalmente por un acentuado olor y sabor a vainilla [17]. Ello determinó la necesidad de desarrollar nuevos prototipos que fueron evaluados por paneles de expertos y posteriormente en un estudio piloto en centros de atención primaria de dos regiones del país. En base a estos resultados, se empezó a distribuir el 2009 la "Purita Mamá modificada" con reducción del dulzor y del sabor a vainilla en relación con el producto original.

Un año después se realizó una nueva encuesta nacional en 62 consultorios urbanos o centros de salud familiar y 21 postas rurales de las 15 Regiones de país. Más de un tercio de las mujeres no consumía leche antes del embarazo y un 25% adicional una taza o menos al día, muy por debajo de las guías alimentarias del Ministerio de Salud. Las madres que recibían Purita Mamá mostraron un aumento significativo de los niveles de ingesta respecto a la etapa pregestacional [18].

La apreciación global de la madre sobre las características organolépticas del producto mostró una nota promedio de $4,5 \pm 1,8$ en escala de 1 a 7, sin diferencias significativas en relación con el sector geográfico de residencia o etapa del embarazo. La nota fue significativamente mayor en madres que tenían un mayor consumo previo de leche y se observó una tendencia a asignar mejor nota en las madres que habían recibido información nutricional sobre el producto.

Un alto porcentaje de las madres valoró las características nutricionales del producto, para ella o para su hijo, lo que refleja que habían recibido información del equipo de salud, aunque el 13% desconocían por qué se entrega la bebida láctea Purita Mamá o lo relaciona más bien con el hecho que sería un producto de menor costo [18].

Es interesante destacar que más de la mitad las madres no compartía la bebida láctea con otros integrantes de la familia, a diferencia de otros alimentos complementarios, lo que refleja un buen posicionamiento del producto para el grupo de beneficiarias al que está destinado.

El 81% del total de madres encuestadas consideró necesario introducir cambios a la Purita Mamá, proporción que se acerca al 100% en las madres que evalúan el producto con una nota inferior a 5 [18]. Las principales modificaciones propuestas fueron disminuir el sabor a vainilla (38,2%), utilizar un sabor neutro (34,8%), eliminar el olor a vainilla y reducir el grado de dulzor. No hubo diferencias significativas en el tipo de cambios propuestos según beneficiaria, sector geográfico, nivel de consumo de

Purita Mamá, nivel de consumo previo de leche ni nota asignada al producto. Otras modificaciones sugeridas en menor proporción fueron cambiar el sabor, mejorar la disolución, volver a utilizar el producto anterior y aumentar la “consistencia” o el porcentaje de materia grasa.

VI. DESAFIOS ACTUALES

En base a toda la evidencia mundial existente, las enormes ventajas de un mayor aporte de DHA en el embarazo y lactancia están fuera de discusión [19, 20]. También está bien documentado el bajo consumo de pescado y de DHA en la población chilena, lo que refleja la necesidad de aumentar la ingesta a través de diversas opciones: educación alimentaria, suplementos de DHA o uso de alimentos fortificados. El Programa Nacional de Alimentación Complementaria ofrece la gran oportunidad de llegar a la gran mayoría de la población más vulnerable del país y es la opción que adoptó el Ministerio a partir de mediados del 2008.

Los alimentos especialmente formulados tienen la ventaja de entregar un aporte nutricional adecuado a las necesidades específicas de un grupo determinado de población. Esa es una de las grandes ventajas de la bebida láctea Purita Mamá, que tiene un aporte reducido de grasas, lactosa y sodio y que está fortificada con vitaminas, minerales y DHA de acuerdo con las recomendaciones nutricionales para la embarazada y nodriza.

Sin embargo, un enorme desafío de los programas que incorporan alimentos que no son de consumo habitual, es lograr un adecuado nivel de aceptabilidad y consumo. Diferentes países de la región han incorporado a sus programas mezclas proteicas (Incaparina, Bienestarina, Nutricereal, Mi Sopita) con diferente grado de éxito [21-23]. La mayoría de los programas considera el consumo diario del producto y más de una ración al día, lo que es muy difícil de lograr. A menudo la frecuencia de consumo es solo algunos días a la semana, en menor volumen del programado y con un importante grado de dilución intrafamiliar [24-26].

Las bebidas lácteas tienen la ventaja de ser un sustituto de la leche, alimento de excelente aceptabilidad e imagen, lo que puede favorecer su consumo. Esa fue la experiencia en Chile con el producto Purita Cereal para los preescolares y la bebida láctea “Años Dorados” del adulto mayor, que en general han sido muy bien aceptadas por la población beneficiaria [25].

Los resultados no han sido satisfactorios para la bebida láctea Purita Mamá, ya que el producto ha generado algún grado de rechazo en la población, inicialmente por su sabor y olor a vainilla y por su dulzor. En la encuesta del 2009 más del 80% de las beneficiarias quería hacer cambios al producto, especialmente reducir el sabor a vainilla (38%), el olor a vainilla y el grado de dulzor [15]. Por otro lado, con alguna frecuencia, los profesionales de atención primaria reciben la queja que el producto tiene “olor a pescado”, aunque ello no ha sido objetivado a través de paneles de expertos, lo que

sugiere la posibilidad de que se generaron prejuicios infundados en relación con el alimento.

Es destacable el compromiso del Ministerio de Salud de evaluar la aceptabilidad del producto y utilizar sus resultados para realizar los cambios necesarios, a un año de iniciada la distribución. Ello permitió desarrollar nuevos prototipos, que fueron analizados por paneles de expertos y posteriormente probados durante un mes en dos consultorios del sistema público de salud. Con frecuencia los Ministerios de Salud o de Protección Social mantienen los programas alimentarios por años, sin tener información básica sobre la percepción de los beneficiarios.

Una segunda muestra mostró algunos resultados positivos, como una buena adherencia al programa (el 90% de los beneficiarios lo retira regularmente), buena opinión sobre sus características nutricionales y un nivel de consumo en embarazadas superior a la ingesta habitual de leche en el período pregestacional y cercano a la meta esperada. Aunque el consumo aumenta en la lactancia, no lo hace en la misma proporción en función de la mayor cantidad recibida. También es destacable que en el 60% de las familias la madre sea la única consumidora de Purita Mamá y que menos del 10% reconoce que regala la bebida láctea Purita Mamá.

Sin embargo, persisten aspectos negativos, que es necesario abordar para mejorar el impacto del programa. Cerca de 7% de las madres no retira el producto, porque no le gusta o le hace mal, lo que sugiere la necesidad de revisar nuevamente sus características organolépticas. Ello se refleja también en la apreciación organoléptica, con una nota "regular" asignada al producto y en el porcentaje de mujeres que no valora bien su sabor, olor o textura. Llama también la atención que un porcentaje de la población aún lo considere "dulce", aunque una ración de 200 ml aporta solo 1,2 g de sacarosa. A pesar de estos hechos negativos, el consumo real en embarazadas es cercano a lo programado.

Aún cuando la inmensa mayoría de las madres valora sus características nutricionales, cerca de un 10% desconoce el por qué el Ministerio está utilizando este producto, por lo que es importante que el personal de atención primaria refuerce la información a las madres sobre las bondades del producto.

Otro hecho que llama la atención es que menos del 25% de las madres prepara el producto según las normas establecidas, lo que sin duda puede afectar la opinión sobre la textura, sabor u olor del alimento. Estos resultados en parte podrían explicarse por problemas relacionados con la confiabilidad de la información obtenida, pero sugieren la necesidad de reforzar ese aspecto en los controles de salud y eventualmente incorporar un medidor para mejorar la preparación del producto.

Es difícil determinar cuál debiera ser la respuesta más adecuada: ¿reformular nuevamente el producto?, ¿reforzar la capacitación al equipo de salud y entregar mayor información a la comunidad?, ¿volver a la leche fortificada? Las dos primeras estrategias son válidas y complementarias y habría que implementarlas, aunque es difícil generar un "nuevo" alimento, que tenga una amplia aceptación de toda la población. La leche, a pesar de su buena aceptabilidad, no tiene un consumo real mayor que

este producto. Otra potencial ventaja de continuar con esta bebida láctea es una autofocalización de las beneficiarias, ya que no incentivaría a las madres de mejor nivel socioeconómico a retirar el producto.

Se considera indispensable reforzar la educación nutricional sobre la calidad y ventajas nutricionales del producto, tanto en las beneficiarias como al equipo de salud, a través de talleres, material educativo, degustaciones, entre otras. También es fundamental reforzar la información sobre la forma de preparar el producto y eventualmente entregar medidores, considerando que menos del 30% de las madres lo diluye en el rango recomendado. Es importante también proponer alternativas de preparación y consumo de Purita Mamá, especialmente para aquellas madres que no la consumen en forma líquida. Considerando que aún un grupo de madres tiene algún rechazo por el sabor y olor del producto, habría que desarrollar y evaluar nuevos prototipos, de sabor neutro. Todas estas actividades permiten responder a los desafíos que exige una política pública, y brindar respuesta a las demandas de la población usuaria de este histórico e importante programa del Ministerio de Salud.

A pesar de todos los problemas detectados se puede concluir que los programas de alimentación complementaria para las gestantes a base de leche o bebidas lácteas representan una importante fuente de calcio y de otros nutrientes críticos durante el embarazo y la lactancia.

VII. BIBLIOGRAFÍA CITADA

- [1] Riumalló J, Pizarro T, Rodríguez L, Benavides X. Programas de suplementación alimentaria y de fortificación de alimentos con micronutrientes en Chile. *Cuadernos Med Soc.* 2004 (43): 54-60.
- [2] Barba C, Jiménez M, Pizarro T, Rodríguez L. Protección social en los programas alimentarios del ministerio de salud de Chile. *Cuad Med Soc.* 2008 (48): 240-50.
- [3] Ministerio de Salud. Manual de Programas Alimentarios, Santiago 2011. <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/caa1783ed97a1425e0400101640109f9.pdf>, consultado el 23 de septiembre de 2013.
- [4] Burrows R, Castillo C, Atalah E, Uauy R. Ed. Guías de Alimentación de la Mujer. Ministerio de Salud, Imprenta la Nación, Santiago, Chile 2001.
- [5] Atalah E, Vera G, Rosselot G, Araya H, Andreu R, Alvina M, Araya-Vargas V, Pehafiel K, Barba C, Pizarro T. Desarrollo, consumo y aceptabilidad de una bebida láctea con DHA para embarazadas y nodrizas. *Rev Chil Nutr.* 2008 (35): 433-42.
- [6] Atalah E, Araya M, Rosselot G, Araya H, Vera G, Andreu R, Barba C, Rodríguez L. Efecto de una Bebida Láctea con DHA en la composición de ácidos grasos del glóbulo rojo, de la leche materna y en el recién nacido. *Arch Latinoam Nutr.* 2009 (59): 271-276.

- [7] Otten J, Hellwig P, Meyers L Editors. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Institute of Medicine, USA 2006.
- [8] Florido J, Beltrán E, Campoy C. Nutrición durante la gestación y la lactancia. En: Tratado de Nutrición 2º Edición, Gil A Ed. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2010.
- [9] FAO. Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Food And Nutrition Technical Report Series 1, Rome, 2001
- [10] Huffman SL, Harika RK, Eilander A, Osendarp SJ. Essential fats: how do they affect growth and development of infants and young children in developing countries? A literature review. *Matern Child Nutr.* 2011 (3): 44S-65S.
- [11] Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Böhles H, Campoy C, Cetin I, Decsi T, Dudenhausen JW, Dupont C, Forsyth S, Hoesli I, Holzgreve W, Lapillonne A, Putet G, Secher NJ, Symonds M, Szajewska H, Willatts P, Uauy R; World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med.* 2008 (36): 5-14.
- [12] Atalah E, Araya H, Rosselot G, Pinheiro AC, Araya M, Vargas V. Consumo de pescado, mariscos, EPA y DHA en gestantes de la Región Metropolitana. Primer Congreso Chileno de Salud Pública, Determinantes de la Salud: Resumen 17, Santiago, Chile, 2007.
- [13] Zerfu TA, Ayele HT. Micronutrients and pregnancy; effect of supplementation on pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review. *Nutr J.* 2013 (31): 12-20.
- [14] von Dadelszen P, Firoz T, Donnay F, Gordon R, Hofmeyr GJ, Lalani S, Payne BA, Roberts JM, Teela KC, Vidler M, Sawchuck D, Magee LA. Preeclampsia in Low and Middle Income Countries-Health Services Lessons Learned From the PRE-EMPT (PRE-Eclampsia-Eclampsia Monitoring, Prevention and Treatment) Project. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012 (34): 917-26.
- [15] Castillo V, Oscar, Mardones S, Francisco and Rozowski N, Jaime. Patrones alimentarios en embarazadas de bajo peso de la Región Metropolitana. *Rev. Chil. Nutr.* 2011 (38): 117-126.
- [16] Duran E, Soto D, Labraña AM, Pradenas F. Adecuación dietética de micronutrientes en embarazadas. *Rev. Chil. Nutr.* 2007 (34): 321-329.
- [17] Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Aceptabilidad de la Bebida Láctea Purita Mama, Santiago, 2009. <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/9490e30c2b65eafbe04001011f017740.pdf>, consultado el 13 de septiembre de 2013.
- [18] Contreras A, Herrera Y, Rodríguez L, Pizarro T, Atalah E. Aceptabilidad y consumo de una bebida láctea con omega-3 en embarazadas y nodrizas del Programa Nacional de Alimentación Complementaria. *Rev Chil Nutr.* 2011 (38): 313-320.

[19] Bergmann RL, Haschke-Becher E, Klassen-Wigger P, Bergmann KE, Richter R, Dudenhausen JW, Grathwohl D, Haschke F. Supplementation with 200 mg/day docosahexaenoic acid from mid-pregnancy through lactation improves the docosahexaenoic acid status of mothers with a habitually low fish intake and of their infants. *Ann Nutr Metab.* 2008 (52):157-66.

[20] Carlson SE. Docosahexaenoic acid supplementation in pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2009 (89): 678S-84S.

[21] Escalante-Izeta, E, Bonvecchio A, Théodore F; Nava F, Villanueva MA, Rivera-Dommarco, J. Facilitadores y barreras para el consumo del complemento alimenticio del Programa Oportunidades. *Salud Pública México.* 2008 (50): 316-24.

[22] De Caballero E, Atalah E. Evaluación de la aceptabilidad y consumo de un suplemento alimentario en la República de Panamá. *Rev Chil Nutr.* 2003 (30): 133-140.

[23] Martínez H, Campero L, Rodríguez G, Rivera, J. Aceptabilidad a suplementos nutricios en mujeres embarazadas o lactando y niños menores de cinco años. *Salud Pública México.* 1999 (41): 163-9.

[24] Pizarro T, Rodríguez L, Benavides X, Atalah E. Evaluación de la aceptabilidad y consumo de un nuevo producto del Programa Nacional de Alimentación Complementaria: Mi Sopita. *Rev Chil Ped.* 2006 (77): 356-62.

[25] Masi C, Atalah E. Análisis de la aceptabilidad, consumo y aporte nutricional del programa alimentario del adulto mayor. *Rev Méd Chile.* 2008 (136): 415-22.

[26] Neufeld LM. Lecciones aprendidas en la evaluación del Programa Oportunidades. *Salud Pública de México.* 2007 (49): 242-244.

EL PAPEL DE LOS PROGRAMAS ALIMENTARIOS BASADOS EN LÁCTEOS. LA EXPERIENCIA EN ARGENTINA

Dra. Elvira B. Calvo

ecalvo@dinami.gov.ar

- *Doctora en Medicina.*
- *MSc. en Epidemiología.*
- *Profesional del Área de Nutrición de la Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud.*

RESUMEN

En este capítulo se revisan la matriz de edades y situaciones críticas en relación con los programas existentes en Argentina dedicados a la problemática del calcio y la vitamina D. Las decisiones acerca de la necesidad de una intervención alimentaria destinada a subsanar una carencia específica deben ser tomadas en el contexto de una serie de pasos lógicos, que configuran un escenario en el que la traducción de evidencia científica es central, aunque a veces lenta y compleja. En particular, el caso del calcio y la vitamina D es un desafío especial, considerando la interacción entre ambos nutrientes, el debate sobre los requerimientos normales y la sumatoria de fuentes que los proveen.

I. INTRODUCCIÓN

Las decisiones acerca de la necesidad de una intervención alimentaria destinada a subsanar una carencia específica en la población o en grupos fisiológicos particularmente vulnerables requieren cumplimentar una serie de pasos lógicos, que se describen a continuación.

1. La carencia nutricional debe estar adecuadamente evaluada en la población del país, región o área; es preciso conocer a qué grupos afecta en particular y qué consecuencias produce sobre su salud.
2. Deben existir estudios suficientes que demuestren que la solución propuesta (suplementación, fortificación, etc) es efectiva en condiciones controladas.
3. Si la intervención incluye el uso de alimentos fortificados, se necesita elegir cuidadosamente el vehículo de fortificación y las especificaciones y dosis de los fortificantes. También en esta etapa es necesario realizar pruebas técnicas para asegurar que el alimento no presenta cambios organolépticos ni de aceptabilidad importantes luego de la fortificación y garantizar que la tecnología de fortificación está disponible y es simple, el envase y la vida media son adecuados y el costo es bajo.
4. Evaluar el consumo y la absorción de los nutrientes incorporados a partir del alimento fortificado en condiciones de consumo realistas.
5. Una vez definida la intervención, se deben realizar estudios piloto en condiciones de operación normal de los Programas.
6. Cumplida la etapa piloto, se puede proceder a implementar el programa regional o nacionalmente, evaluando el costo y la efectividad de tal esquema.
7. Se deben realizar estudios de impacto, considerando tanto los aspectos operativos como el impacto biológico buscado, al mismo tiempo que se evalúan posibles efectos indeseados.

De esto se desprende que el proceso de traducción de evidencia científica en programas de prevención es largo y complejo, fundamentalmente por razones éticas, para cumplir la premisa básica de “primero no dañar”. En ese sentido, hay que tener en cuenta que:

- el nivel de evidencia es diferente para definir un tratamiento individual que una intervención masiva;
- los programas necesitan un grado de casi “certeza” tanto de los efectos preventivos deseables como de la inocuidad en la población, ya que esta no “elige”;
- hay efectos colaterales que los estudios no siempre anticipan;

- las intervenciones piloto son un paso intermedio necesario;
- la evaluación de impacto de los programas es difícil.

En el caso que nos ocupa, el del calcio y la vitamina D, la complejidad aumenta porque se trata de dos nutrientes que interactúan, cuya carencia puede o no ser conjunta en diversos grupos de población, y aún hay discusiones sobre las dosis convenientes de vitamina D. Además, hay una sumatoria de fuentes de los nutrientes a través de la ingesta (alimentación habitual, fortificaciones electivas, etc.) y la exposición solar.

El otro aspecto no menor es la percepción de la población sobre el tema: ¿se visualiza como problema de salud? ¿en qué edades o situaciones aparece la conciencia del problema? ¿son aquéllas en que es necesario incrementar el consumo?

Este trabajo se propone revisar la matriz de edades y situaciones críticas en relación con los programas existentes en Argentina, para encontrar nuevas evidencias o argumentos que sustenten los programas y plantear las necesidades de investigación a futuro sobre intervenciones.

II. COBERTURA DE LOS REQUERIMIENTOS DE CALCIO EN TÉRMINOS DE PROGRAMAS DE INTERVENCIÓN NUTRICIONAL EN LA ARGENTINA

En primer lugar es preciso mencionar que en Argentina la leche que se utiliza en los Programas de Salud Pública no tiene agregados de calcio ni de vitamina D más allá del contenido normal de la leche entera de vaca en polvo. La fortificación establecida por Ley se refiere al hierro, zinc y vitamina C.

Los datos existentes sobre ingesta de calcio en el país permiten sugerir la matriz de problemas y programas que se describe en la Tabla 1.

TABLA 1. COBERTURA DE LOS REQUERIMIENTOS DE CALCIO SEGÚN GRUPO ETARIO O FISIOLÓGICO.

Grupo etario/fisiológico	¿Cubren Ingesta?	¿Hay programa?
Niños preescolares	Sí	Sí
Escolares	No	Sí
Adolescentes	No	No
Mujeres	No	No
Embarazadas	No	Sí
Mayores	No	?

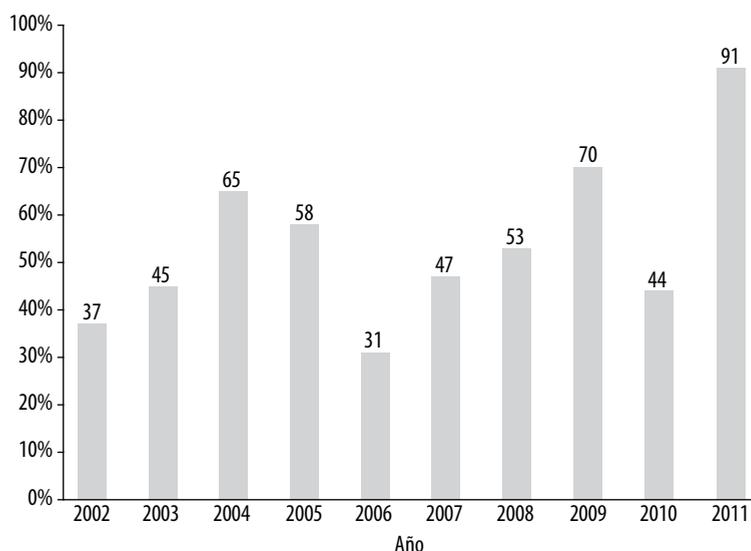
II.A. PROGRAMA MATERNO INFANTIL

El Programa Materno Infantil (PMI) contempla la asistencia alimentaria de las mujeres embarazadas durante 5 meses, las nodrizas y los niños de 6 a 12 meses de edad que demandan atención en el sector público de salud con 2 kg por mes de leche de vaca entera en polvo fortificada con hierro, zinc y vitamina C. Para los niños de 13 a 24 meses de edad la normativa contempla la entrega de 1 kg/mes y para los niños desnutridos de hasta 6 años, 3 kg/mes.

La estimación de la población objetivo se realiza en base al indicador de nacimientos en establecimientos del sector público de salud, que se releva anualmente y forma parte de las Estadísticas Vitales [1]. En el año 2011 se registraron 412.006 nacidos vivos en establecimientos oficiales, lo que representa el 54,6% del total de nacidos vivos. Esta cifra se utiliza para las estimaciones que se realizan a continuación.

El PMI calcula una meta anual de cobertura del 80% de la población objetivo. Sin embargo, las coberturas reales han sido variables en los últimos años, como puede observarse en la Figura 1, que contempla el período transcurrido desde la fortificación de la leche del Programa.

FIGURA 1. COBERTURA APARENTE DE LA POBLACIÓN META CON LECHE FORTIFICADA DEL PROGRAMA MATERNO INFANTIL.



Si todas las mujeres embarazadas y nodrizas y los niños de 6 a 12 meses de edad recibieran la prestación normatizada en el sector público, el aporte teórico de calcio proveniente de leche del PMI sería de 547 mg/día, lo que constituye una proporción sustantiva del requerimiento establecido.

Considerando los rangos de cobertura de la Figura 1, si la distribución fuera perfectamente homogénea, la oferta de calcio por este recurso variaría entre 175 y 493 mg/día por sujeto y durante los meses que dura la provisión en cada caso.

En la realidad, ante la escasez del recurso, las Jurisdicciones adoptan diferentes criterios de priorización, que pueden pasar por:

- cubrir los grupos fisiológicos de mayor riesgo, en general niños desnutridos;
- repartir a todos los grupos de riesgo una cantidad menor (1 kg/mes);
- seleccionar beneficiarios por criterios de riesgo social.

La cobertura real de la provisión de alimentos del Programa se desconoce, dado que los registros más exhaustivos solo consideran “entregas” por parte de los Centros de Salud.

II.B. PROGRAMAS DESTINADOS A ESCOLARES, ADOLESCENTES Y ADULTOS MAYORES

De los Programas financiados por el Ministerio de Desarrollo Social, el que efectivamente contempla intervenciones alimentarias es el Programa de Seguridad Alimentaria y Educación Nutricional, creado en 2003 en el marco de la Ley N° 25.724 (Programa de Nutrición y Alimentación Nacional). Este Programa unifica una serie de prestaciones previas y fue virando progresivamente al uso de tarjetas magnéticas que permiten la compra de alimentos a familias integradas por menores de 14 años, embarazadas, discapacitados o individuos en situación de vulnerabilidad nutricional. Por otro lado, existen también en el país transferencias bajo proyecto a las Provincias, cuya finalidad es “reforzar” la alimentación de los niños en edad escolar.

Dada la modalidad de ambas intervenciones, es muy difícil establecer qué implican en términos nutricionales. En este sentido, la información cuantitativa más reciente publicada por el Ministerio de Desarrollo Social se refiere al período 2007-2009 [2] y se informa que:

- 1.822.472 personas recibieron asistencia alimentaria, el 80% de los cuales fue a través de tarjetas sociales y tickets;
- se distribuyeron 19.789 toneladas de alimentos en todo el país (sin discriminar cuáles, ni quienes fueron los beneficiarios);
- en 12.673 comedores escolares, 1.282.546 alumnos recibieron “refuerzos alimentarios”.

La modalidad de prestación con mayor asignación presupuestaria destinada a familias con niños de hasta 18 años y a embarazadas es la Asignación Universal por Hijo, que implica una transferencia de ingresos a las familias. No hay estudios exhaustivos del destino de tales fondos para evaluar cuánto se deriva a la compra de alimentos y si esto tiene un efecto complementario o sustitutivo de otras fuentes de ingresos. Mucho menos se conoce la composición de alimentos de la canasta de consumo de los beneficiarios.

La descentralización operativa de los demás Programas mencionados, en los cuales el Estado Nacional transfiere fondos a las Jurisdicciones, por ejemplo para comedores escolares, implica una enorme dispersión en el tipo, calidad y cantidad de las prestaciones. Actualmente es muy difícil rastrear cuántas “copas de leche” han sido distribuidas en el país. Esto hace imposible estimar una matriz de cobertura de requerimientos de calcio en el grupo de escolares y adolescentes a partir de los Programas Sociales existentes, a diferencia del Programa Materno Infantil, donde al menos se conoce la cantidad de leche en polvo comprada por la Nación y distribuida a las Jurisdicciones.

Uno de los pocos estudios recientes [3] en los que se analizó la cobertura de requerimientos de calcio a partir de las prestaciones de los comedores escolares, se realizó en el Gran Buenos Aires en 2007, e incluyó 299 escuelas. En él, se estudiaron niños de 3 años, 4-8 años y 9-14 años. En la evaluación del desayuno/merienda, los autores encontraron que el aporte de leche y de calcio fue menor a la meta para todos los grupos etarios. Dicho aporte fue de 149,2 mg de calcio para los niños de 3 años, 109,7 mg para los de 4 a 8 años y de 74,2 mg para los de 9 a 14 años. El almuerzo, en el 60% de los establecimientos que lo brindaban, proveyó entre 73 y 79 mg de calcio adicionales según grupo etario.

II.C. COBERTURA DE LOS PROGRAMAS DE ASISTENCIA ALIMENTARIA

La Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) [4] relevó el dato de asistencia alimentaria a nivel de los hogares de las personas seleccionadas por grupo fisiológico. Durante el año 2005, año en que se realizó la etapa de campo de dicha encuesta, hubo una cobertura aparente de leche del PMI que podría considerarse promedio de la década (58%). Para ese estudio, la “asistencia alimentaria” se definió como la entrega de leche en polvo o fluida, o la concurrencia a un comedor, dentro de los 90 días previos a la Encuesta. Así, el 32,3% de los niños de 6 meses a 5 años de edad recibió alguna asistencia alimentaria. La proporción de hogares con niños en que se refirió la recepción de leche en polvo fue de 14,6%, en tanto este porcentaje sube a 29% en los menores de 2 años. En NEA y NOA se registraron las entregas más elevadas (53,8% y 51,4%, respectivamente). En Gran Buenos Aires, el 34,8% de los hogares con niños recibió leche fluida.

Del total de hogares encuestados en que residían mujeres de 10 a 49 años de edad, el 20,8% había recibido “al menos una intervención alimentaria” en los últimos 90 días, focalizándose en población con necesidades básicas insatisfechas (NBI) en que la proporción aumentó a 45,2%. La proporción que recibió leche en polvo fue de 7,7%, siendo mayor en las regiones NEA (14,9%) y NOA (14,8%). En tanto en el Gran Buenos Aires

se registró la recepción de leche fluida en el 13,9% de los hogares con mujeres de 10 a 49 años. Las mujeres no embarazadas no son población objetivo del Programa Materno Infantil, por lo que se estima que la leche en polvo provenía de otros programas sociales destinados a la familia en general o de la presencia de otros beneficiarios en el hogar.

Cuando se considera el subgrupo de hogares con mujeres embarazadas, la proporción que recibe leche en polvo aumenta a 20,7% como promedio nacional; la leche fluida en este grupo fue referida en el 4% de los casos (efecto de dilución de la prestación del GBA en el total nacional).

Esta diferencia entre cobertura aparente y datos de ENNyS se debe en primer lugar a que ENNyS relevó una muestra probabilística de población, incluyendo niveles sociales que no son beneficiarios de programas de asistencia alimentaria por parte del Estado. El 48% de los hogares encuestados en que residían mujeres de 10 a 49 años y el 44% de hogares de la muestra de embarazadas se encontraban por encima de la línea de pobreza.

III. INGESTA DE CALCIO Y GRUPOS DE RIESGO

Según la ENNyS, en los niños de 6 a 23 meses la mediana de ingesta de calcio fue de 702 mg/día, presentando ingesta inadecuada el 28%. Este cálculo de aportes proviene de la alimentación complementaria, por lo que es preciso considerar además el aporte de la leche materna; el porcentaje de niños con lactancia materna continuada al año de edad fue de 54,9% y a los 2 años del 28%. Estos datos permiten presumir que este grupo etario no requiere otras intervenciones destinadas a mejorar su ingesta de calcio. Por lo tanto, en lo sucesivo analizaremos la situación de las mujeres embarazadas como población de riesgo.

Un aspecto a considerar es si las mujeres en general, y las embarazadas en particular, consumen la leche proveniente de los Programas. Para este punto podemos considerar dos fuentes de datos, que son las siguientes.

1. Ingesta de lácteos y calcio en forma global (no discrimina la proporción proveniente de Programas), a partir de métodos de evaluación de ingesta.
2. Datos cualitativos sobre percepciones, usos y creencias en cuanto a la leche de los Programas en la población.

III.A. INGESTA DE CALCIO Y PROPORCIÓN APORTADA POR LOS LÁCTEOS EN MUJERES DE 10 A 49 AÑOS Y EN EMBARAZADAS

Las fuentes existentes para evaluar ingesta de calcio en mujeres embarazadas son dos: la ENNyS y el Estudio Multicéntrico [5] sobre ganancia de peso en embarazadas realizado en 2005-2006 en siete regiones del país. En ambos estudios se utilizaron recordatorios

dietéticos de 24 horas para relevar la información. En ENNyS fue un solo corte transversal que incluyó embarazadas de diferentes edades gestacionales representativas de todo el país. El Estudio Multicéntrico incluyó recordatorios de las mismas mujeres en diferentes trimestres de su embarazo. Se utilizaron en este trabajo los resultados de la comparación entre las ingestas en el 1° y 3° trimestre de 720 embarazadas [6].

III.A.I. ENCUESTA NACIONAL DE NUTRICIÓN Y SALUD

La mediana de ingesta de calcio en mujeres de 10 a 49 años de edad fue de 367 mg/día, estando el 94,3% de ellas con ingesta inadecuada (según IOM/FNB, 1997). Las ingestas más bajas ocurren en el NOA (273 mg/día) y las más altas en el Gran Buenos Aires (406 mg/día). Además de estas diferencias regionales, se observa un gradiente de ingesta según el nivel socioeconómico: hogares indigentes 364 mg/d; pobres 371 mg/d y no-pobres 520 mg/d.

El grupo de leche, yogures y quesos representó el 8% de la ingesta calórica en el total de la muestra de mujeres, presentando una clara diferencia entre hogares con ingresos por debajo de la línea de pobreza (6%) y hogares no-pobres (10%). Entre los 20 alimentos mencionados con mayor frecuencia en los recordatorios no figura ninguno del grupo de lácteos.

En el subgrupo de mujeres adolescentes (10 a 18 años de edad) la ingesta de calcio fue levemente superior al grupo de mujeres adultas: promedio de 482 mg/día contra 424 mg/día. Empero, como el requerimiento es mayor en estas edades, la proporción con ingesta de calcio inferior a la adecuada fue del 97,9%.

En el subgrupo de las mujeres embarazadas la ingesta de calcio se incrementa algo: mediana 446 mg/día, presentando ingesta inadecuada el 88,5%.

El grupo de leche, yogures y quesos representó el 8% de la ingesta calórica en las embarazadas de hogares pobres, versus el 10% en los hogares no-pobres. Estos datos sugieren una cierta mejoría de la ingesta de calcio a partir del incremento de consumo de lácteos en las mujeres de los hogares pobres. Este incremento coincide con la mayor recepción de leche en polvo a partir de programas de asistencia, pero no se puede inferir que haya asociación causal. Tampoco aparecen los lácteos entre los 20 alimentos mencionados con mayor frecuencia en los recordatorios de este grupo poblacional.

III.A.II. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE GANANCIA DE PESO EN EMBARAZADAS

Se estudiaron 720 embarazadas provenientes de C.A.B.A., Gran Buenos Aires, NOA, NEA, Centro, Cuyo y Patagonia.

Se realizaron recordatorios de 24 hs antes de la semana 12 y entre las semanas 36 y 40 de gestación. En ambos momentos se evaluó una submuestra de 40 gestantes con un segundo recordatorio entre 2 y 7 semanas posteriores al primer registro para calcular la variabilidad intrasujeto. Se utilizaron datos de Composición Química de

Alimentos provenientes en su mayor proporción de Argenfoods y los datos estimados se compararon con las IDR del IOM (NAS, USA).

Las gestantes tenían una edad media de 27 ± 6 años y un IMC pregestacional promedio de $23,5 \pm 4,3$ kg/m².

En la Tabla 2 se observan las ingestas promedio de energía y nutrientes en ambos trimestres de embarazo. Se destaca el incremento en el tercer trimestre de la ingesta de calcio, hierro, vitamina C, tiamina y riboflavina, a pesar de que no existen diferencias en la ingesta de energía y proteínas. A su vez, en la Tabla 3 se observa cómo correlativamente disminuye en el tercer trimestre la proporción de embarazadas con ingestas inadecuadas de calcio, y de los demás micronutrientes evaluados (excepto vitamina C). Este es uno de los pocos estudios longitudinales de ingesta durante el embarazo y parece sugerir que existe una mejora consciente en la calidad de la alimentación, luego del primer trimestre.

En la Figura 2 se observa la contribución del grupo de leche y derivados a la ingesta de energía (11%, algo superior al encontrado en ENNyS) y a la ingesta de calcio, de la cual representa el 55%.

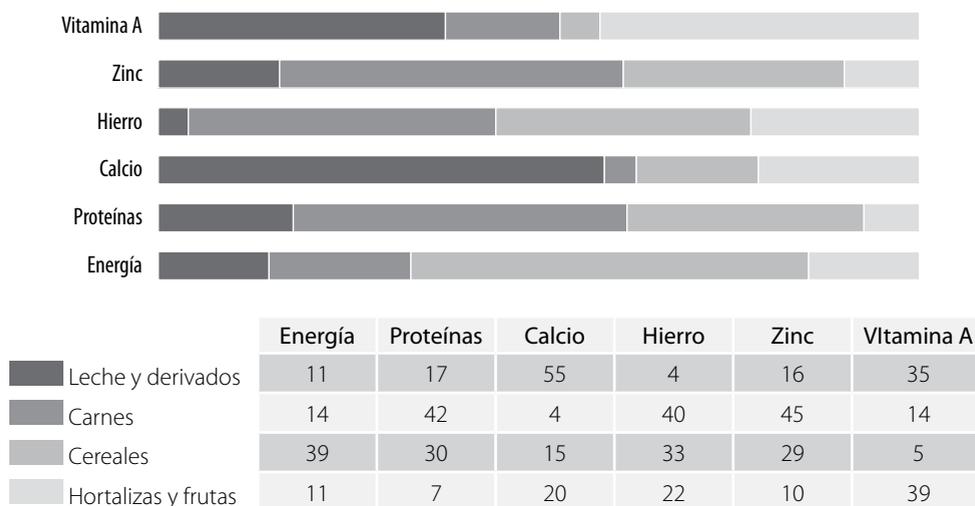
TABLA 2. INGESTA DE ENERGÍA Y NUTRIENTES EN EL PRIMER Y TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO.

Nutriente	Trimestre de embarazo		
	1° Media ±DE	3° Media ±DE	p-valor
Energía (kcal)	1971 ± 712	1998 ± 676	0,41
Proteínas (g)	75,5 ± 20,5	75,8 ± 23,3	0,72
Vitamina A (ARE)*	491,6 (345,8)	519,5 (528,7)	0,42
Vitamina C (mg)	74,3 ± 30,0	94,0 ± 62,9	< 0,001
Tiamina (mg)	1,43 ± 0,69	1,54 ± 0,58	< 0,001
Riboflavina (mg)	1,67 ± 0,92	1,75 ± 0,63	< 0,001
Hierro (mg)	12,3 ± 3,3	13,1 ± 4,5	< 0,001
Zinc (mg)*	11,0 (2,4)	10,9 (1,4)	0,09
Calcio (mg)	607,4 ± 163,4	660,5 ± 307	< 0,001

* Mediana y rango intercuartílico

TABLA 3. GESTANTES CON INGESTAS INADECUADAS (INFERIORES AL REQUERIMIENTO PROMEDIO ESTIMADO).

Nutriente	Primer trimestre Porcentaje (IC 95%)	Tercer trimestre Porcentaje (IC 95%)
Vitamina A (ARE)	61,9 (58,2 - 65,4)	51,6 (47,9 - 55,3)
Vitamina C (mg)	47,1 (43,3 - 50,7)	43,5 (39,8 - 47,2)
Tiamina (mg)	42,5 (38,8 - 46,1)	29,0 (25,6 - 32,2)
Riboflavina (mg)	31,0 (27,6 - 34,4)	17,5 (14,7 - 20,3)
Hierro (mg)	99,1 (98,3 - 99,7)	96,4 (95,0 - 97,7)
Zinc (mg)	16,6 (13,8 - 19,3)	8,4 (6,3 - 10,5)
Calcio (mg)	88,1 (85,7 - 90,5)	68,7 (65,3 - 72,1)

FIGURA 2. GRUPOS DE ALIMENTOS QUE APORTAN NUTRIENTES (% DEL TOTAL CONSUMIDO).

IV. DATOS CUALITATIVOS SOBRE PERCEPCIONES, USOS Y CREENCIAS EN CUANTO A LA LECHE DE LOS PROGRAMAS EN LA POBLACIÓN

En diferentes estudios cualitativos de análisis del discurso en miembros de equipos de salud y madres que concurren al Programa Materno Infantil en distintas jurisdicciones del país, se han evaluado las representaciones culturales acerca de la leche que dicho Programa distribuye a fin de identificar las visiones que ambas poblaciones tienen respecto de ese recurso: prestigio, utilidad, condiciones de aceptabilidad, objetivos, dilución y otras, todas ellas participantes del juego de representaciones compartidas y estructuradas como guiones culturales.

Dos proyectos en particular apuntaron al conocimiento de los referentes simbólicos de la leche del PMI: el relevamiento previo a la fortificación de la leche [7] y un Estudio Multicéntrico sobre alimentación y riesgo de desnutrición infantil [8].

El tamaño de las muestras estuvo definido por el criterio de saturación teórica y se realizaron entrevistas en profundidad, semi-estructuradas (con guía temática y preguntas de prosecución). La metodología de análisis fue la *Semiótica de Enunciados* y para el análisis de los datos se utilizó el programa NUDIST (*Non-numerical, Unstructured Data Indexing, Searching and Theoryzing*).

Si bien el objetivo central de ambos proyectos no incluía el uso de la leche del PMI por parte de las embarazadas, algunas representaciones surgen del discurso de las mujeres. De ellas, hay dos guiones que aparecen con una representación muy fuerte, y se describen a continuación.

- La leche es un alimento para los niños, y esto incluye a “todos” los niños de la familia, independientemente de su edad y de ser o no sujetos del Programa. La leche es un recurso de la familia.
- La asistencia alimentaria se nombra como “ayuda”, la que remite a la visión de un Estado complementando lo que los padres dan. Se percibe al sistema de salud bastante rígido y limitado a la práctica material (hace análisis, da remedios ante la enfermedad, da leche), hay pocas referencias positivas a la calidad humana del personal.

La visión que devuelven las entrevistadas está referida al agradecimiento por la eficiencia ante la necesidad, pero faltan las referencias a una escucha activa del paciente o una preocupación por su vida, su situación o su futuro, si no es en el marco de la dolencia concreta. Ante la desnutrición la madre obtiene una respuesta privilegiada: leche. Aunque algunas pocas señalan otro tipo de prácticas (charlas, talleres, visitas) la respuesta principal pasa por la leche (no por los controles) y medicamentos.

El otro significado importante que aparece es que comer es crecer. La introducción de alimentos sólidos marca el pasaje a otra clase de edad, y por lo tanto el reconocimiento social que el niño deja de ser un bebé que se alimenta con leche y empieza a ser un niño que come con sus propios medios (y cuando usa cubiertos –come solo– es socialmente considerado “grande”). La leche es “marcador de la clase de edad” en el pensamiento simbólico de nuestra cultura.

Estas representaciones podrían sugerir que la leche en polvo que se brinda a las mujeres embarazadas por parte de los Programas de asistencia alimentaria pasaría a formar parte de los recursos de toda la familia y sería preferentemente usada para alimentar a los niños.

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La primera conclusión es que se requieren mayores estudios para establecer la necesidad de programas específicos. Sin embargo, de la información existente es posible sugerir cuáles son los grupos vulnerables en que la carencia nutricional de calcio es más marcada.

El grupo de niños pequeños estaría con un balance de calcio adecuado por su alto consumo de lácteos, provengan o no de los programas. Es evidente que los programas tienen una cobertura diferenciada según nivel socio económico, lo cual es bueno aunque deberá perfeccionarse.

En el grupo de escolares y adolescentes la información fragmentaria existente parece apuntar a una carencia importante de ingesta de calcio. Debería ampliarse y confirmarse el diagnóstico en estos grupos, por ejemplo incluyendo una muestra en la futura Encuesta Nacional de Nutrición.

Sería importante también relevar las características de las prestaciones alimentarias de los Comedores Escolares, teniendo en cuenta la diversidad existente a lo largo del país, especialmente en cuanto a la contribución del grupo de lácteos.

Con excepción de áreas particularmente vulnerables a la carencia de vitamina D, que han sido las más estudiadas y donde ya se utiliza la suplementación farmacológica, se necesita mayor información para establecer en que zonas del país es necesario ampliar la prevención. La segmentación geográfica implica la dificultad de fortificar un alimento de consumo habitual.

En embarazadas es necesario incrementar las acciones de Educación Alimentaria Nutricional (EAN), ya que se trata de un grupo particularmente crucial y algo descuidado en ese aspecto en la práctica habitual de control en salud. Las diferencias de consumo de calcio y otros nutrientes encontradas entre la muestra de embarazadas de ENNyS y el estudio longitudinal pueden estar en parte referidas a diferencias en la composición social de las muestras. También se puede especular con que las mujeres del estudio longitudinal tuvieron una conducta de búsqueda de salud y una contención del sistema de salud mayor al promedio. En ese sentido, el cambio en el patrón de alimentación a lo largo del embarazo, en que se verificó una mejoría cualitativa en términos de micronutrientes, podría alentar expectativas acerca de la posibilidad de influir por medio de la EAN en la conducta de esta población.

También sería importante evaluar si existe algún vehículo alimentario específico para ellas que pudiera diseñarse y fundamentalmente contar con la aceptación de este grupo. La experiencia chilena en este aspecto con Purita Mamá es interesante de estudiar.

VI. BIBLIOGRAFÍA CITADA

[1] Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Dirección de Estadísticas e Información de Salud.. Estadísticas Vitales. Información Básica. Ministerio de Salud. Buenos Aires, Argentina. 2011.

[2] Ministerio de Desarrollo Social. Presidencia de la Nación. Rendimos Cuentas. Diciembre 2007 – Mayo 2009. Buenos Aires, septiembre de 2009.

[3] Buamden S, Graciano A, Manzano G, Zummer E. Proyecto "Encuesta a los Servicios Alimentarios de Comedores Escolares Estatales" (PESCE): alcance de las metas nutricionales de las prestaciones alimentarias de los comedores escolares de Gran Buenos Aires, Argentina. *Diaeta*. 2010 (28): 21-30.

[4] Ministerio de Salud. ENNyS. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de Resultados. Argentina. 2007.

[5] Calvo EB, López LB, Balmaceda Ydel V, Poy MS, González C, Quintana L, Cámara K, Barrientos E, Berlingueres S, Garciarena S. Reference charts for weight gain and body mass index during pregnancy obtained from a healthy cohort. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 (22): 36-42.

[6] López LB, Poy M, Janjetic M y Calvo EB. Patrones de ingesta de energía y nutrientes en gestantes durante el primer y tercer trimestre de embarazo. Resumen No. 659. XVI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición (SLAN). La Habana, Cuba. 2012.

[7] Calvo EB, Longo EN, Aguirre P y Britos S. Prevención de la Anemia en Niños y Embarazadas en la Argentina. Actualización para Equipos de Salud. Dirección Nacional de Salud Materno Infantil. Ministerio de Salud. Buenos Aires, Argentina. 2001.

[8] Calvo EB, López LB, Aguirre P. Estudios sobre nutrición en menores de 3 años (alimentación y riesgo de desnutrición infantil). Ministerio de Salud y Ambiente. Buenos Aires, Argentina. 2005. Págs. 73-93.

LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS EN SALUD EN EL MARCO DE LAS INTERVENCIONES POBLACIONALES PARA INCREMENTAR LA INGESTA DE MICRO-NUTRIENTES

Oswaldo Ulises Garay

ugaray@iecs.org.ar

• *Economista, investigador del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS).*

Yu-Chen Lee

• *Economista de la Salud
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS).*

Joaquín E. Caporale

• *Economista, coordinador del área
de Economía de la Salud del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS).*

RESUMEN

Las Evaluaciones Económicas (EE) en salud son estudios que comparan intervenciones sanitarias en términos de costos y beneficios en salud, y son un componente cada vez más importante en el proceso de toma de decisiones y asignación de recursos. En comparación con las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias, como los medicamentos o dispositivos médicos, las intervenciones nutricionales presentan características propias que demandan un abordaje diferente en términos técnicos. En particular, requieren cuantificar parámetros y variables diversos, que en ocasiones pueden ser difíciles de obtener por las más variadas razones. En este capítulo nos proponemos describir el marco conceptual básico de una EE de tecnologías sanitarias y adaptarlo al caso de las intervenciones nutricionales de fortificación de alimentos, el cual es solo uno de muchos casos de intervención posibles.

I. INTRODUCCIÓN

Se estima que más de 2 mil millones de personas en el mundo sufren algún tipo de deficiencia de micronutrientes [1, 2]. Las consecuencias de esto impactan sobre los sistemas de salud y la economía de los países. El método adecuado para la prevención de la malnutrición de micronutrientes es el consumo balanceado y diversificado de alimentos, pero por diversas razones esto no ocurre. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de Alimentos y Agricultura (FAO) sugieren, en este contexto, la adopción de cuatro estrategias para su prevención:

1. promoción de la producción, conservación y comercialización de alimentos ricos en micronutrientes junto con educación alimentaria;
2. la fortificación de alimentos;
3. la suplementación;
4. otras medidas de prevención [1, 3] de las cuales podrían mencionarse la reducción o incremento de impuestos o subvención de precios con vistas a aumentar o disminuir el consumo de determinados alimentos.

Las Evaluaciones Económicas (EE) en salud son estudios que comparan intervenciones sanitarias en términos de costos y beneficios en salud [4]. Son un componente cada vez más importante en el proceso de toma de decisiones y asignación de recursos en los sistemas de salud. Existen pocos estudios de Costo-Efectividad (CE) publicados sobre intervenciones nutricionales [5], pero en general se infiere que son muy costo-efectivas [1, 5, 6]. En comparación con las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias, como los medicamentos o dispositivos médicos, las intervenciones nutricionales presentan características propias que demandan un abordaje diferente en términos técnicos. Las estructuras comúnmente utilizadas requieren ajustes para la inclusión de estas características [7] pero el desarrollo metodológico para hacerlo es aún muy incipiente [1, 7, 8].

Las EE sobre intervenciones de fortificación de alimentos requieren cuantificar parámetros y variables diversos, que en ocasiones pueden ser difíciles de obtener por las más variadas razones. Es frecuente que en estas circunstancias el investigador se vea forzado a crear supuestos muy fuertes sobre determinados parámetros, lo que puede afectar sus resultados. Esto quizás es una de las principales barreras para el desarrollo de EE en intervenciones nutricionales.

En este capítulo nos proponemos describir el marco conceptual básico de una EE de tecnologías sanitarias y adaptarlo al caso de las intervenciones nutricionales de fortificación de alimentos, el cual es solo uno de muchos casos de intervención posibles. Comenzaremos con una breve mención de los conceptos básicos de las EE

y las políticas de fortificación de alimentos, para luego discutir a lo largo del capítulo conceptos más específicos y focalizados en este tipo de intervenciones.

II. LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS (EE) EN SALUD, PRINCIPIOS BÁSICOS

Drummond y colaboradores [4] definen a las Evaluaciones Económicas (EE) como *"el análisis comparativo de diferentes cursos de acción en términos de costos y consecuencias en salud"*. Para llevarlas a cabo se deben tener en cuenta factores relevantes sobre la efectividad y los costos de los cursos de acción comparados, incluyendo a su vez consideraciones temporales tales como el momento en el que se realizan las inversiones o cuando se efectivizan los beneficios. De acuerdo con las medidas utilizadas para derivar los beneficios en salud, las EE de intervenciones sanitarias se pueden clasificar en Análisis de Costo-Minimización (ACM), Costo-efectividad (ACE), Costo-Utilidad (ACU) y Costo-Beneficio (ACB).

Los ACE permiten establecer una evaluación objetiva de la implementación de un nuevo tratamiento y/o programa o en la modificación de uno existente, para alguna enfermedad en particular o para un conjunto de ellas. Esto facilita y asiste en diferentes aspectos la toma de decisiones en el ámbito sanitario, tanto para el sector público como para el privado.

El propósito central de los ACE es comparar el valor relativo de diferentes intervenciones para mejorar la salud o ampliar la expectativa de vida; claramente, su utilidad se define en función del alcance de su implementación. Si la efectividad es medida en términos clínicos, como podrían serlo las "unidades de reducción de la glucemia", el ACE permitirá realizar comparaciones entre diferentes tratamientos específicos para la diabetes con la misma unidad de efectividad. Si en cambio, esta última se mide mediante indicadores de salud más globales, como los años de vida ajustados por calidad (QALYs) ganados o los años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) evitados, y se realiza en un sentido más amplio, comprendiendo diversos tratamientos de varias enfermedades y condiciones de salud. Entonces, el ACE puede ser visto como un instrumento de utilidad en la asignación de recursos en el ámbito de la salud.

La relación de costo-efectividad incremental (RCEI, o ICER por sus siglas en inglés) de una intervención en comparación con otra, es el indicador que más frecuentemente se reporta en las EE de tecnologías sanitarias. Esta medida es el resultado de dividir la diferencia de costos entre los dos cursos de acción bajo análisis y la diferencia en los resultados en salud; esta relación se interpreta como el costo incremental de obtener una unidad adicional del indicador de salud mediante una intervención en comparación a otra. Por ejemplo, una RCEI de \$13.500 por muerte evitada se interpreta como el costo adicional que genera una intervención sobre otra para evitar una muerte. En la Tabla 1, puede verse este ejemplo.

TABLA 1. CONSTRUCCIÓN DE UNA RCEI

	Costos (\$)	Efectos (muertes evitadas)
Intervención A	80.000	100
Intervención B	350.000	120
Diferencia (B – A)	270.000	20
RCEI (\$ por muerte evitada)	13.500	

III. LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS (EE) SOBRE POLÍTICAS DE FORTIFICACIÓN DE ALIMENTOS

III.A. POLÍTICAS DE FORTIFICACIÓN

La fortificación de alimentos puede definirse como el proceso por el cual se adicionan uno o más micronutrientes a los alimentos durante su preparación, con el propósito de incrementar el nivel específico de determinados nutrientes o restaurar aquellos perdidos durante el proceso de producción [9]. La OMS diferencia entre: (1) las intervenciones universales, que son aquellas que afectan a través de un vehículo específico a toda la población por igual; (2) las dirigidas, que identifican a un grupo como destinatario de la política; y (3) las de mercado, que se efectivizan voluntariamente y se rigen por las leyes de la oferta y la demanda de la economía. Existen también otro tipo de intervenciones, tales como la bio-fortificación, que se enmarca en la modificación genética para mejorar la absorción de determinados nutrientes o la fortificación realizada en el hogar, la cual hace referencia a los casos en que las familias añaden fortificantes a los alimentos que consumen [1].

III.B. INTERVENCIONES Y COMPARADORES

Al realizar una EE debemos partir de una definición clara de la intervención. En su diseño debería estar plasmado un abordaje interdisciplinario y contemplativo de las especificaciones técnicas, sociales y económicas de cada caso. Si bien en este capítulo no discutimos las particularidades asociadas a la definición de ninguna intervención en particular, sí podemos mencionar que se trata de una etapa clave para la planificación de la EE en la que se deberá contemplar entre otras cosas a la población objetivo, la distribución de las deficiencias nutricionales en dicha población y/o la determinación del nivel de nutriente/s adecuado/s [1, 10].

Luego, para desarrollar la EE se debe determinar un comparador o caso de referencia contra el cual contrastar los costos y los resultados asociados a la misma [11, 12]. Este podría ser un escenario nulo o el status quo (situación actual); es decir, comparar la intervención con la situación de no realizar ninguna intervención, o compararla con aquello que se esté haciendo en el presente u otra política o escenario similar. En las EE relevadas en nuestra búsqueda bibliográfica se observa que en general el

escenario comparador es la situación actual [13-16] y los alimentos que se suelen fortificar (frecuentemente llamados vehículos) son la sal (con yodo), la harina de trigo y de maíz (con varios micronutrientes), la margarina (con vitaminas A y D), el azúcar (con vitamina A), la leche (con vitaminas A y D) y el aceite vegetal (con vitaminas A y E) [9]; no obstante, existe un sinnúmero de alimentos que podrían ser fortificados.

III.C. PERSPECTIVA DE ANÁLISIS

La perspectiva determina el punto de vista de los resultados; responde a la pregunta, ¿para quién es costo-efectivo?, ¿para un municipio, un proveedor de salud, el financiador, la sociedad en general? En la bibliografía específica se suele diferenciar entre las perspectivas de un pagador, que podría ser desde un gobierno hasta una institución de cobertura o prestador particular, y perspectivas más amplias que comprendan los costos de otros agentes involucrados [11]. Lenoir-Wijnkoop y colaboradores recomiendan usar una perspectiva más amplia en el ámbito de la economía de la nutrición en comparación con las EE de tecnologías sanitarias usuales [12]. Esta recomendación se basa en la cantidad de agentes involucrados en este tipo de políticas; pero en última instancia será una decisión del investigador en la cual deberá sopesar los costos y beneficios en términos de requerimientos de información y de resultados objetivos que implica la elección de una perspectiva más amplia. De acuerdo con la revisión de la bibliografía, observamos que en varios casos no se hace explícita la perspectiva utilizada [13, 15, 16].

III.D. MODELOS ANALÍTICOS

Para derivar la relación de costo-efectividad necesitaremos luego conceptualizar el problema, y para esto utilizamos modelos analíticos. El uso de este tipo de instrumentos es cada vez más frecuente en el ámbito de la salud. Los modelos más utilizados en las EE de tecnologías sanitarias son los árboles de decisión y las transiciones de estados o cadenas de Markov. Estas estructuras de análisis facilitan la evaluación y permiten caracterizar los distintos cursos de acción que pueden generarse ante la implementación de la intervención de interés respecto de su comparador. Muchas intervenciones y políticas sanitarias podrían caracterizarse mediante un modelo analítico de este tipo.

De acuerdo con el *Task Force* de la *International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research* (ISPOR) [17], los árboles de decisión son útiles para problemas con un horizonte temporal corto y donde las estimaciones de los resultados son sencillas. Las cadenas de Markov, por su parte, son apropiadas para caracterizar estados de salud recurrentes, enfermedades crónicas o típicamente problemas que persisten en el tiempo a lo largo de un horizonte temporal más largo. Para ciertos casos, estas permiten sintetizar el análisis, pues permiten crear estados de desarrollo de un problema o enfermedad que pueden ser independientes del paso del tiempo.

Otras estructuras quizás menos populares son las simulaciones de eventos discretos. Su principal ventaja radica en la posibilidad de describir un problema mediante una secuencia de eventos o estados que ocurren en momentos de tiempo al azar, y el cambio de estado del problema tiene lugar en esos instantes. Las aplicaciones más conocidas son los problemas de colas, es decir la espera que deben enfrentar los pacientes para acceder a un determinado tratamiento.

Finalmente, en otros casos, donde es importante contemplar las interacciones entre individuos -como en el caso de enfermedades infecciosas-, los modelos más apropiados son los dinámicos bajo diferentes estructuras matemáticas particulares; por ejemplo, las ecuaciones en diferencia.

La conceptualización de un modelo para analizar una política de fortificación de alimentos comienza como en cualquier caso con la pregunta de investigación. Si en el estudio se apuntara a derivar la relación de CE de una política que ya fue realizada, el investigador podría concentrarse en los cambios de salud y costos que estarían asociados a la intervención desde que se inició la política. La principal dificultad que presenta esta actividad es la atribución exclusiva del cambio a la política o intervención de interés. Llanos y colaboradores realizan un interesante estudio de este tipo sobre una política de fortificación de la harina de maíz con ácido fólico en Chile [18].

Si el objetivo en cambio fuese estudiar la relación de CE de potenciales intervenciones que tendrán un impacto en el presente y futuro, las cosas serían diferentes. En este caso sería necesario modelizar los cursos de acción planteados para poder estimar qué pasaría en términos de costos y efectos sobre la salud. La conceptualización de un modelo de este tipo podría realizarse de varias maneras y dependerá del investigador elegir la estructura lógica que crea más adecuada. Una forma de acercarse a esta problemática puede ser a través de la estimación de la ingesta basal del nutriente en la sociedad y el cálculo de cómo cambiaría este escenario si se fortificaran determinados alimentos, para luego determinar cómo impactaría esto en las variables de interés. Baltussen y colaboradores, por ejemplo, siguen esta línea para estimar los efectos de diferentes intervenciones asociadas a la nutrición con hierro en cuatro subregiones del mundo [15].

III.E. POBLACIÓN

Un aspecto en el que tenemos que prestar especial atención es la determinación de la población objetivo, la cual se define por el conjunto de individuos que estarán afectados por la intervención de interés. Si, por ejemplo, fuera una política de carácter universal, el modelo debería utilizar como base para toda la población de un país. En este sentido, Bentley y Baltussen utilizan modelos poblacionales para derivar los costos y resultados en salud [13, 15]. Por otra parte, la intervención que se está evaluando podría concentrarse en un grupo de individuos particular, por ejemplo embarazadas.

La selección de la población tiene que encontrar comunión con la estructura analítica seleccionada, sobretodo en la manera en que la cohorte simulada se comportará

a lo largo del horizonte temporal del estudio. En un modelo de Markov, por ejemplo, las EE clásicas sobre tecnologías sanitarias que tienen una afectación individual utilizan para derivar sus resultados a una sola cohorte, la cual es seguida a lo largo del horizonte temporal. Esto implica que a medida que el tiempo avanza, dicha cohorte indefectiblemente se irá reduciendo. Al tener un impacto individual, los costos varían tanto como varía la cohorte, pero en el caso de las políticas poblacionales hay que tener cuidado de mantener una concordancia con los costos para no sobreestimarlos. En caso de existir costos programáticos, por ejemplo costos anuales del programa que realiza el control de la política, estos deberán ser ajustados a la población existente, es decir, deberán ser reducidos proporcionalmente de la misma forma en que la población se reduce. Otra manera de abordar este problema es considerando una cohorte dinámica, la cual no se reduciría a medida que avanza el tiempo sino que se mantendría estable, equiparando las muertes con los nacimientos. Al mantener una cantidad fija de población, no sería necesario realizar el ajuste en los costos mencionado previamente. En el apéndice puede encontrar una explicación más detallada sobre estos ajustes.

III.F. HORIZONTE TEMPORAL

A esta discusión se suma automáticamente la determinación del horizonte temporal, la cual está ligada a varios factores, tales como la elección de la perspectiva, las características del problema de salud (crónico, agudo) y la estructura matemática escogida para caracterizar dicho problema. En particular, para una apropiada evaluación de una intervención nutricional de fortificación se requerirá un horizonte temporal lo suficientemente extenso de forma tal que permita integrar tanto los costos como los beneficios, que generalmente suceden a más largo plazo.

Es importante aclarar, por otro lado, que las barreras temporales establecidas por el horizonte temporal también deben enmarcar la inclusión de los costos evitados debidos justamente a la prevención de eventos. Por ejemplo, si en el estudio quisiéramos reflejar el hecho que por no presentar un evento, gracias a la intervención, una persona se ahorrará los costos de un tratamiento crónico, no sólo de un año en particular sino también de los subsiguientes, debe tenerse cuidado en que esos subsiguientes años se enmarquen en el horizonte temporal especificado, y de ser el caso, incluirlos.

III.G. TASA DE DESCUENTO

Las EE juzgan diferentes cursos de acción que suponen la implementación de una intervención en comparación con otra, a lo largo de un horizonte temporal. Típicamente, las personas preferimos recibir los beneficios antes y cargar con los costos después; a esta preferencia se la denomina preferencia temporal y es representada por la tasa de preferencia temporal o tasa de descuento.

En la práctica, al estimar la RCEI de una intervención en comparación con otra, se debe ser cauto en la elección de la tasa de descuento a utilizar para valorar en términos presentes los costos y efectos que ocurren en el futuro. La pregunta es ¿cuál es la tasa de descuento correcta? La respuesta no siempre es clara pues existen múltiples tasas que pueden captar esta preferencia y ésta puede diferir por múltiples factores asociados a la intervención evaluada en particular.

No obstante, existen numerosas guías y consensos que consideran determinados valores de referencia que suelen ubicarse entre el 3% y el 10%. Algunos autores aseguran que tales consensos no deben ser tomados como una regla en la determinación de la tasa de descuento. Cada país, cada situación, cada gobierno, cada rango etario, tiene su tasa de descuento. Se deben examinar cada una de las dimensiones relevantes y establecer un consenso en cada sociedad o país respecto de la elección de esta tasa de descuento. Quizás uno de los primeros haya sido el *US Public Health Service Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine* [19], que analizó la evidencia empírica existente y encontró que la mayoría de las EE de tecnologías sanitarias utilizaban una tasa de descuento entre el 2,5 y 5% y recomienda realizar análisis de sensibilidad desde 0% hasta el 8%.

Sin embargo, estos consejos deben tomarse con cautela, pues no todos los países enfrentan el mismo contexto y las preferencias temporales pueden ser sustancialmente distintas en la sociedad latinoamericana o argentina en particular. Ciertamente es un tema debatido [7] pero en la práctica lo recomendable sería mantener la tasa de 5% que sugieren los países de Latinoamérica que tienen guías específicas de EE de tecnologías sanitarias [20].

III.H. MEDICIÓN DE LA EFECTIVIDAD

Estimar la efectividad entre la intervención y el comparador, significa calcular la diferencia en algún indicador específico de salud entre ambos cursos de acción. Para estimar esta diferencia a lo largo del horizonte temporal utilizamos el modelo analítico. La lista de estimadores que podrían usarse para medir la efectividad es amplia y, de acuerdo con las características del estudio, dependerá del investigador considerar algunas en detrimento de otras. Por ejemplo, se podrían utilizar desde unidades naturales como muertes evitadas, años de vida salvados o eventos particulares evitados, por ejemplo defectos del tubo neural,[21] hasta construcciones teóricas como los DALYs [14-16, 22] o QALYs [5, 13]. A pesar de que en nuestra región no se recomienda el uso de análisis de costo-beneficios [20] también se podrían expresar los beneficios en salud en unidades monetarias, utilizando diversas metodologías tales como las teorías del capital humano, preferencias reveladas o disposiciones a pagar [4]. Romano y Scheffler, por ejemplo, usan el enfoque del capital humano para derivar un beneficio neto de una política de fortificación de granos con ácido fólico [21].

III.I. COSTOS

El proceso de estimación de costos puede dividirse en tres pasos: (a) identificación de los recursos, sus unidades de medida y cantidades; (b) elección de la perspectiva de análisis, inclusión de recursos relevantes y determinación de costos unitarios; y por último (c) la valuación y estimación de los costos totales e incrementales.

Tal como mencionamos en las secciones previas, los costos son el otro componente importante para determinar la RCEL de una intervención. Dado que estamos interesados en los costos adicionales netos de potenciales ahorros, en el análisis se deben incluir todos aquellos costos relevantes de acuerdo con la perspectiva utilizada, considerando los flujos futuros en valores presentes y teniendo en cuenta los potenciales ahorros implicados, por ejemplo, los costos asociados a los eventos evitados con la intervención.

Si pensamos en de quién son los costos que deberían incluirse, la respuesta la encontraremos en la determinación de la perspectiva. Su definición previa al estudio es sumamente importante porque determina cuáles costos considerar y cuáles no, máxime teniendo en cuenta que lo que para algunos puede ser un costo, para otros no [4]. Si el investigador estuviese interesado en determinar sólo los costos de un pagador en particular, por ejemplo el Estado, se deberían incorporar sólo aquellos costos que recaen sobre él. Si quisiera, en cambio, incorporar una visión más amplia, por ejemplo la sociedad, todos los costos involucrados deberían incluirse, no importa quién los pague [12], pero teniendo el cuidado de no contabilizarlos más de una vez. Por ejemplo, si asumiéramos que los costos adicionales de fortificar un alimento recaerán exclusivamente sobre el sector privado y el precio final no se va a modificar, entonces no necesitaríamos hacer mayores ajustes que la inclusión de dichos costos en nuestros resultados finales (lo pagarían las empresas). Si asumimos en cambio que las empresas trasladarán ese costo directamente al precio, no tendríamos que contabilizar ese costo en las empresas pero sí sobre los consumidores de los productos.

De todas formas, y tal como discutimos en las secciones previas, el investigador deberá, llegado el caso, discutir la relevancia o necesidad de incluir estos costos en su análisis. Existe una infinidad de consideraciones que potencialmente podrían ser incluidas; por ejemplo, desde un punto de vista financiero, podríamos considerar la inclusión de la valoración del flujo de impuestos perdidos (en una perspectiva del pagador) por una muerte prematura o cualquier otra consideración de este tipo. Estará en manos del investigador cuán profundo llevará su estudio y sus consideraciones.

Otro aspecto que se debe tener en cuenta es la valoración del flujo temporal de los costos. Por ejemplo, si con la intervención se evitara un evento de algún tipo que implique realizar gastos durante toda la vida de una persona (por ejemplo el tratamiento de una patología crónica), se debería considerar el flujo completo de costo evitado dentro de los límites del horizonte temporal especificado. Tal como lo adelantamos en la sección previa, esto lo haremos valorando todas las erogaciones

en términos presentes mediante el recurso del descuento y siempre considerando los límites impuestos en el horizonte temporal.

De acuerdo con las características estructurales de las evaluaciones económicas en salud, sólo debemos incluir los costos adicionales asociados a la intervención. Esto significa que no será necesario estimar los costos actuales asociados al nivel de fortificación actual, sino sólo lo que costaría adicionalmente la intervención bajo estudio.

En los estudios relevados en la búsqueda bibliográfica nos encontramos con frecuencia la diferenciación entre costos públicos y privados, y fijos contra corrientes (o variables). La diferenciación entre público y privado proviene del financiador. Cuando hablamos de costos fijos, en cambio, nos referimos a aquellos que no se modifican con la cantidad de la producción, por ejemplo, alquileres y equipos, mientras que los costos variables son los que sí lo hacen con la producción, por ejemplo, los insumos asociados al producto [4]. Los costos fijos más destacados que resaltan en los estudios relevados son aquellos asociados a la selección de los vehículos (investigación y desarrollo) [3, 16], equipos necesarios para fortificar los vehículos [15, 22, 23], infraestructura del programa [15, 16], regulación y legalización de los productos [15, 16], monitoreo del cumplimiento [15, 16, 24], y los costos de formación iniciales [3]. En cuanto a los costos corrientes podemos mencionar a los insumos (micronutrientes) [15, 21, 23, 24] el mantenimiento de los equipos [15], salarios de los trabajadores adicionales [15], programas de capacitación [15], materiales promocionales y educativos [15, 16, 24], la penalización de los incumplimientos [3], vigilancia [21] y costos de expansión del programa [16], entre otros.

III.J. OTRAS CONSIDERACIONES

En el caso de las políticas de fortificación de alimentos existe una amplia gama de determinantes de la efectividad asociados a características técnicas, sociales y económicas. Dadas las particularidades de cada política, el investigador deberá considerar la importancia de su consideración o no. A esta altura se hace evidente uno de los puntos sensibles de las EE en general, y de las intervenciones poblacionales en particular, que es la determinación de los límites del estudio. Dada la cantidad de consideraciones a tener en cuenta o las repercusiones, tanto positivas como negativas, que podría tener una política de este tipo en la población, el investigador deberá seleccionar aquellos indicadores que *a priori* serían los más importantes de contemplar y que esté en la medida de sus posibilidades de análisis. Deberá elegir qué medirá y qué dejará afuera y finalmente tendrá que discutir la importancia o magnitud potencial de los efectos no contemplados. Esto es muy importante ya que determinar la eficacia de la intervención sobre algún indicador en particular puede transformarse en uno de los aspectos más complejos de las EE. Por ejemplo, si incrementáramos en 1% la ingesta de hierro en la población, ¿Cuántos y cuáles eventos se evitan y qué efectos adversos ocurrirían? Es una pregunta difícil de responder para lo cual es necesaria evidencia clínica de buena calidad.

En el caso de las EE de tecnologías sanitarias donde se necesite modelar la realidad, los estudios primarios y los registros del mundo real suelen ser útiles para derivar

la efectividad de una intervención. En las intervenciones poblacionales, el camino puede ser similar pero tal como mencionábamos previamente se deben tener en cuenta varios aspectos adicionales. Una de las formas posibles para estructurar el problema podría ser a través de la creación de escenarios pre y post fortificación. Esto equivaldría a estimar el consumo de ciertos alimentos en la sociedad, o directamente la ingesta de micronutrientes, de acuerdo con las características básicas de la población previa a la intervención. Luego, post intervención, habría que estimar la reducción de ciertos eventos por la disminución del riesgo asociado al incremento en la ingesta del micronutriente en dicha población. Los datos de consumo podrían ser tomados de encuestas nacionales de nutrición o de gasto de los hogares, mientras que las medidas de efecto pueden estimarse con estudios primarios o extrapolarse de otros análisis. Varios de los estudios relevados en la literatura siguen esta lógica o una aproximación similar [3, 8, 13, 15, 16, 22, 25].

Con vistas a desarrollar un modelo de evaluación, en una primera etapa el investigador podría derivar los resultados asumiendo que no existen intermediarios entre la política y el individuo para aumentar la ingesta del nutriente. Sería un modelo simple, suponiendo un alcance perfecto y total de la intervención. Luego, el siguiente paso sería ajustarla de acuerdo con las consideraciones que tenga en mente. Tal como se menciona en la introducción, una de las diferencias principales respecto a las EE de tecnologías sanitarias como los medicamentos o dispositivos médicos, es que la fortificación de alimentos debe contemplar aspectos adicionales asociados al uso de los vehículos para transportar los micronutrientes. Estos pueden ser desde factores asociados a la oferta y demanda de los productos, hasta características técnicas específicas que por algún motivo pueden afectar la efectividad de la política.

Entre la enorme lista de factores que determinan la oferta de los vehículos podemos mencionar la cadena de distribución del producto. Chow y colaboradores, por ejemplo, suponen una retención del 80% del producto por esta razón [16]. Otros factores son la capacidad de la industria para procesar los cambios asociados a la intervención [9], y las posibles variaciones que puedan surgir en el producto utilizado como vehículo tales como los cambios en gustos, apariencia o vida útil [9]. La cooperación entre el sector público y privado es fundamental para cualquier programa de fortificación [9, 26]. En cuanto a la demanda, las consideraciones a tener en cuenta se relacionan con la estimación de la demanda del vehículo previa a la intervención y aquellos factores que pueden afectarla luego de la misma. Determinar una función de demanda puede ser un ejercicio muy complejo pero es determinante para la política. Por ejemplo, en Brasil se implementó en 2001 una política mandatoria para adicionar hierro y ácido fólico a la harina de trigo y de maíz con el objetivo de reducir y controlar la anemia en chicos, pero estos alimentos no siempre están disponibles o no son consumidos en las cantidades necesarias entre los niños de 6 a 60 meses [27].

Para dimensionar la complejidad del problema, es interesante el desarrollo que hacen Ronteltap y colaboradores, en el que plantean esta problemática a través del concepto de aceptación del consumidor. Ellos diferencian entre determinantes próximos:

(1) costos y beneficios percibidos, (2) riesgos e incertidumbre percibida, (3) normas subjetivas, y (4) control conductual percibido; y distantes (1) características de la innovación, (2) de los consumidores, y (3) del sistema social [28]. En algunos casos será necesario también considerar la elasticidad de la demanda respecto al precio (¿se reducirá la demanda si aumenta el precio?) o tener en cuenta los cambios físicos del producto, tales como el gusto o la consistencia, los cuales podrían afectar la demanda inicial o no.

Además de los factores asociados a la oferta y demanda de los vehículos, de acuerdo con las características de la investigación, quizás el investigador necesite considerar conceptos asociados a las propiedades del micronutriente, tales como las características de absorción [29, 30] o su disposición en el vehículo. Por ejemplo, Rafferty y colaboradores comentan el caso de algunos jugos de naranja o salsa de soja en la que el nutriente se depositaba en el fondo de la botella y que incluso agitarla vigorosamente no era suficiente para lograr la ingesta adecuada [29]. También podría ser relevante incluir consideraciones políticas; por ejemplo, Fiedler y colaboradores comentan que la introducción de la harina de trigo fortificada en la red de programas de seguridad social en la India no fue bien recibida por que algunos grupos económicos se veían perjudicados [25].

En este punto es interesante la discusión que plantean Piccoli y colaboradores sobre los factores que determinan el éxito y las barreras para la fortificación de arroz [9]. Entre los factores relacionados con el atractivo del mercado se encuentran: un nivel adecuado de consumo de arroz por habitante, un alto nivel de deficiencia de micronutrientes, establecer una urgencia para actuar, la existencia de grandes redes del gobierno que permitan aplicar la política (por ejemplo, proveer arroz gratis o subsidiado) y que el mercado sea lo suficientemente grande. En cuanto a los factores relacionados con la complejidad de la aplicación, se destaca la importancia de sensibilizar a los consumidores, la aceptación de la política y los alimentos, una adecuada tecnología, que la industria sea capaz de llevar a cabo el procesamiento de arroz, nulos o escasas restricciones al comercio de arroz, un ambiente adecuado para hacer negocios, y un amplio apoyo público y privado.

III.K. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Llegado a este punto se hace evidente la importancia de la incertidumbre asociada a los resultados del estudio, la cual debe ser relativizada con la mayor cantidad de escenarios posibles. A pesar de que la inclusión de la incertidumbre en los estudios de este tipo es uno de los grandes desafíos en el campo de la economía de la nutrición [12], el investigador debe hacer el mayor esfuerzo posible por considerarla y discutir sobre la robustez de los resultados. El análisis de sensibilidad es un aspecto central en la discusión de los resultados del estudio. Los tipos de análisis de sensibilidad más populares entre las EE de tecnologías sanitarias son los determinísticos univariados y los probabilísticos, los cuales pueden extenderse al análisis de políticas de fortificación de alimentos sin mayores problemas.

Un análisis de sensibilidad determinístico y univariado examina la variabilidad de los resultados del estudio ante cambios, dados por un rango de valores posibles, en cada uno de los parámetros manteniendo los demás constantes. Estas pruebas son útiles para examinar la sensibilidad de los resultados ante la incertidumbre generalmente asociada a los parámetros empleados. Este proceso ayuda a definir los límites posibles del resultado y a identificar los parámetros que requieren más investigación. De particular interés son aquellas variables que, al variar dentro de un rango razonable, modifican la conclusión que surge del análisis.

Sin embargo, un análisis determinístico y univariado presenta desventajas; por un lado, no permite hacer inferencias estadísticas, lo cual puede ser un problema para los tomadores de decisiones que prefieren conocer la probabilidad de éxito en los resultados; y por otro, no captura las interacciones ante cambios en los parámetros, dado que consideran los cambios en cada caso de manera aislada.

El análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) se ocupa de estos problemas y es posible ejecutarlo en el modelo utilizado. Por un lado, permite obtener un análisis multivariado y por otra parte incorpora distribuciones estadísticas a los parámetros considerados en el modelo. En síntesis, el ASP repite la ejecución del modelo un gran número de veces (normalmente por lo menos 1,000 veces) utilizando una simulación de Monte Carlo. Esta técnica consiste en tomar al azar un valor para cada uno de los parámetros de sus respectivas distribuciones estadísticas y registrar cuál es el resultado correspondiente de la implementación del modelo de Markov; esto se repite una gran cantidad de veces, con lo cual es posible obtener una distribución estadística particular para el resultado de interés; esto es, la relación de costo-efectividad incremental. Finalmente, estos datos pueden resumirse convenientemente en forma de curvas de aceptabilidad de costo-efectividad (CACE).

IV. DISCUSIÓN

En este capítulo se describió en términos generales el marco conceptual de una EE de una política de intervención nutricional; en particular, se eligió como ejemplomuna política de fortificación de alimentos. Se discutieron qué variables o consideraciones se deberían tener en cuenta para estimar la relación de CE en el marco de una búsqueda bibliográfica de investigaciones afines. En los trabajos relevados se reconoce que existen pocos estudios de CE publicados sobre intervenciones nutricionales de este tipo, pero en general se sugiere que son muy costo-efectivas.

En comparación con las evaluaciones económicas de otras tecnologías sanitarias, como los medicamentos o dispositivos médicos, las intervenciones nutricionales deben hacer frente a una gama extra de consideraciones asociadas a diversos ámbitos de estudio. Las estructuras de análisis existentes requieren ajustes para poder incluir dimensiones que no pueden ser capturadas con las medidas tradicionales. Otro de los aspectos que también se resalta en la bibliografía es que la metodología para

derivar la relación de CE aún es muy incipiente y sus principios precisan ser discutidos y mejorados.

A lo largo del capítulo se revisaron los componentes principales de las EE. Se discutió la importancia de definir claramente la intervención, el comparador y la perspectiva de análisis. Estos aspectos afectan considerablemente las estimaciones de CE de las intervenciones y vimos que en varios de los estudios relevados no estaban adecuadamente reportados.

Se comentaron brevemente los tipos de modelos que generalmente se utilizan para el análisis de tecnologías sanitarias y se discutieron en el apéndice las consideraciones sobre el tipo de cohorte que se deberían tener a la hora de estructurar el problema. Uno de los aspectos más importantes que puede surgir de esta discusión es que no existe un modelo específico o receta única para cada política en particular. Un problema puede conceptualizarse de varias maneras, y es muy importante comprender que hacerlo de una u otra forma puede tener consecuencias en los resultados. En este sentido se vio que utilizar una cohorte estática en un modelo de Markov podría sobreestimar los costos totales si no ajustamos su evolución a lo largo del horizonte temporal, y que si consideramos una cohorte dinámica, la elección del horizonte temporal va a determinar en una instancia el denominador sobre el cual dividiremos los costos iniciales, de modo que si fuesen considerables, más argumentos tendríamos que tener al justificar el horizonte temporal.

Se habló aquí también de la derivación de la costo-efectividad de la política. Se mencionaron los indicadores de beneficio generalmente usados y se describió brevemente alguno de los determinantes asociados a la oferta de los vehículos, la demanda de la población y también otras consideraciones técnicas que deberían tenerse en cuenta al modelar estas intervenciones. Se resaltó a partir de estos aspectos, la complejidad a la que puede llegar un estudio de este tipo. En la sección de costos se vio que las categorías a incluir están determinadas por la perspectiva del análisis y que se deben considerar no sólo los valores actuales sino también el flujo de costos y ahorros dentro del horizonte temporal. Se describieron las categorías más importantes utilizadas en las EE relevadas en la búsqueda bibliográfica y luego se mencionaron algunos aspectos asociados a la consideración de la inflación. Finalmente se remarcó la importancia de realizar análisis de sensibilidad para determinar la robustez de los resultados.

A lo largo del capítulo se mencionó también la necesidad de establecer límites pragmáticos al análisis. Al realizar el estudio, el investigador deberá reflexionar sobre la inclusión de información relevante y la capacidad de procesamiento de esa información. Todos los efectos seguramente no podrán ser abarcadores, por lo que se tendrá que reflexionar si la cantidad de indicadores de beneficios y efectos adversos que considerará son suficientes para caracterizar el problema en su totalidad y además deberá discutir en sus conclusiones la magnitud que potencialmente tendrían los efectos no contemplados.

El aspecto final que nuevamente merece ser mencionado es el poco desarrollo de la metodología para llevar adelante estos estudios de forma adecuada. Aún necesitamos discutir más los principios básicos de las EE de este tipo.

V. APÉNDICE

V.A. UTILIZACIÓN DE COHORTES ESTÁTICAS CONTRA DINÁMICAS

El uso de cohortes dinámicas en EE es una discusión que está ganando terreno pero que aún es reciente [31, 32]. Para discutir las implicancias de utilizar cohortes estáticas contra dinámicas, debe pensarse un ejemplo simplificado de una EE en el cual la intervención evite determinados eventos en el 1% de la población. El caso base y la intervención en ambos casos será la misma y lo único que cambiaremos es la forma de considerar a la población. Los costos programáticos totales por esta nueva política llegan a \$100 por año y en principio suponemos que no hay costos significativos para iniciar la política. El horizonte temporal es 100 años y el comparador es no hacer nada. No se muestran estados de salud, sino los resultados en términos de costos y salud de cada año. En base a esto veamos cómo se afectarían los ratios de CE incremental de acuerdo con la forma en que consideramos la cohorte (ver Figura 1).

El utilizar una cohorte estática implica seguir durante un período determinado de tiempo a una sola cohorte, la cual podría ser por ejemplo una población de un país en un momento dado del tiempo o simplemente 100.000 individuos con ciertas características (ver columna 3). Conceptualizar el problema de esta manera no tendría ningún problema si pudiésemos asignar o individualizar los costos totales a cada persona, pero si hay costos no individualizables (por ejemplo costos de marketing o control del cumplimiento de la norma) tenemos que tener cuidado de no sobreestimar los costos totales de la política. Es razonable pensar que los costos del programa se mantendrían estables una vez que la política madure (ver columna 7) pero si realizamos este supuesto estaríamos ante el problema que estos costos recaerían año a año sobre una población cada vez menor (ver columna 3), de modo que si no realizamos ningún ajuste estaríamos subestimando la CE (columna 10). De todas formas, y a pesar que sea contra-intuitivo, lo podemos resolver sin mayores problemas asumiendo una reducción proporcional de estos costos programáticos anuales de igual forma a lo que lo hace la población (ver columna 8).

Si no estuviésemos dispuestos a realizar este supuesto de reducción proporcional de los costos anuales, podríamos elegir en cambio, utilizar cohortes dinámicas (ver columna 2). Esto implicaría seguir una población que se renovarían año a año con los nacimientos y las muertes y que por este motivo se mantendría estable a lo largo de los años. En este caso los costos de la política recaerían anualmente sobre la población total. Si siguiéramos esta aproximación y si no tuviésemos costos considerables al inicio, una forma de estimar los resultados de salud entre diferentes cursos de acción de una política podría ser a través de la comparación de resultados anuales, por ejemplo, determinar en el estado estacionario cuántas muertes o eventos se evitarían por año por realizar determinada política en vez de otra. Siguiendo el ejemplo, diríamos que con la política bajo análisis evitaríamos 1,000 eventos por año (ver columna 4) a un costo de 100 pesos por año (ver columna 5), derivando en una CE anual

de 0,10 (ver columna 9). Los ratios anuales pueden derivarse sin mayores problemas ya que al llegar al punto de maduración de la política, los efectos intertemporales se compensarían, es decir, podríamos adjudicar los gastos del año 1 a los efectos del año 1 (cuando en realidad afectarían a los efectos en el futuro), ya que todos los años se evitarían la misma cantidad de eventos y el costo por año sería el mismo.

Esta visión sin embargo se complica si tenemos costos iniciales significativos, como por ejemplo, una compra considerable de equipos para adicionar el micro-nutriente. Para entender este problema pensemos un caso en donde el estado quiera realizar una política que implique una inversión inicial de \$10,000 (columnas 13 y 15). Si usáramos una sola cohorte (estática) estaríamos asumiendo que los costos ajustados se distribuyen sólo en esa sola población, cuando en realidad la exceden (columna 15). Las nuevas generaciones que van naciendo a medida que va pasando el tiempo, también se beneficiarían de esa inversión de capital inicial y no necesitarían de ese costo inicial para obtener los mismos beneficios que obtuvo la cohorte al inicio.

Para solucionarlo utilizando una cohorte dinámica tenemos que asumir que esos costos iniciales se distribuyen sobre un horizonte temporal arbitrario, lo que equivale a decir que esos costos se distribuirían sobre la población cubierta bajo el horizonte temporal. Hay que tener en cuenta que si elegimos un horizonte temporal más amplio, los costos iniciales los distribuiríamos entre más personas, por lo que el ICER se hace más CE a medida que avanza el tiempo (columna 16). Entonces, dado que la elección del horizonte temporal puede afectar los resultados, es importante justificar la decisión. El investigador deberá tomar la decisión de acuerdo con su criterio y análisis de la política, pero sobre todo teniendo en cuenta que cuanto más significativos sean los costos iniciales, mayor explicaciones deberá dar sobre su elección del horizonte arbitrario, y cuanto menor sean dichos costos, menos importancia podrá darle. La decisión puede basarse, por ejemplo, en el tiempo de amortización de estos capitales, aunque esto dependerá estrictamente de las características de la intervención.

FIGURA 1. EJEMPLO HIPOTÉTICO UTILIZANDO DIFERENTES COHORTES, CON Y SIN COSTOS INICIALES.

Cohorte	SIN COSTOS INICIALES										CON COSTOS INICIALES					
	Cohorte dinámica			Cohorte estática			ICER acumulado				Cohorte dinámica		ICER acumulado			
	Horizonte temporal (t)	dinámica (t)	estática (t)	Eventos evitados 1% (t)	Costo adicional (t)	Costo adicional con cohorte (t)	dinámica (t) = (t)/(t)	estática (t) = (t)/(t)	estática (t) = (t)/(t)	Eventos evitados 1% (t)	Costo adicional (t)	dinámica (t) = (t)/(t)	estática (t) = (t)/(t)			
Año 0	100.000	100.000		1.000	\$ 300	1.000	\$ 300	0,10	0,10	0,10	1.000	\$10.000	1.000	\$10.000	10,00	10,00
Año 1	100.000	98.200		1.000	\$ 300	980	\$ 294	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	980	\$ 294	9,80	9,80
Año 2	100.000	96.400		1.000	\$ 300	960	\$ 288	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	960	\$ 288	9,60	9,60
Año 3	100.000	94.600		1.000	\$ 300	940	\$ 282	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	940	\$ 282	9,40	9,40
Año 4	100.000	92.800		1.000	\$ 300	920	\$ 276	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	920	\$ 276	9,20	9,20
Año 5	100.000	91.000		1.000	\$ 300	900	\$ 270	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	900	\$ 270	9,00	9,00
Año 6	100.000	89.200		1.000	\$ 300	880	\$ 264	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	880	\$ 264	8,80	8,80
Año 7	100.000	87.400		1.000	\$ 300	860	\$ 258	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	860	\$ 258	8,60	8,60
Año 8	100.000	85.600		1.000	\$ 300	840	\$ 252	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	840	\$ 252	8,40	8,40
Año 9	100.000	83.800		1.000	\$ 300	820	\$ 246	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	820	\$ 246	8,20	8,20
Año 10	100.000	82.000		1.000	\$ 300	800	\$ 240	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	800	\$ 240	8,00	8,00
Año 11	100.000	80.200		1.000	\$ 300	780	\$ 234	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	780	\$ 234	7,80	7,80
Año 12	100.000	78.400		1.000	\$ 300	760	\$ 228	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	760	\$ 228	7,60	7,60
Año 13	100.000	76.600		1.000	\$ 300	740	\$ 222	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	740	\$ 222	7,40	7,40
Año 14	100.000	74.800		1.000	\$ 300	720	\$ 216	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	720	\$ 216	7,20	7,20
Año 15	100.000	73.000		1.000	\$ 300	700	\$ 210	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	700	\$ 210	7,00	7,00
Año 16	100.000	71.200		1.000	\$ 300	680	\$ 204	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	680	\$ 204	6,80	6,80
Año 17	100.000	69.400		1.000	\$ 300	660	\$ 198	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	660	\$ 198	6,60	6,60
Año 18	100.000	67.600		1.000	\$ 300	640	\$ 192	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	640	\$ 192	6,40	6,40
Año 19	100.000	65.800		1.000	\$ 300	620	\$ 186	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	620	\$ 186	6,20	6,20
Año 20	100.000	64.000		1.000	\$ 300	600	\$ 180	0,10	0,10	0,10	1.000	\$ 300	600	\$ 180	6,00	6,00

Fuente: Elaboración propia

V.B. IMPLICANCIAS SOBRE EL HORIZONTE TEMPORAL

Tal como mencionamos en el apartado anterior, la determinación del horizonte temporal podría afectar sensiblemente los resultados. Si decidiéramos usar una cohorte estática sería recomendable considerar un horizonte que abarque toda la vida de las personas. Si usamos una cohorte dinámica y pudiésemos asumir que los costos y los efectos incrementales son estables a lo largo del tiempo, la determinación del horizonte será irrelevante ya que la CE del primer año será la misma que la del último y la del total también (Figura 1, columna (9)). Si tuviésemos costos iniciales muy altos, sería recomendable derivar la CE utilizando diferentes horizontes temporales arbitrarios, por ejemplo 10, 20, 30 años o lo que parezca razonable de acuerdo a las características de la inversión. Se deberá tener en cuenta que a mayor horizonte, más costo-efectiva será la política porque los costos iniciales se distribuirían en una mayor cantidad de eventos evitados (Figura 1, columna (16)).

VI. BIBLIOGRAFÍA CITADA

[1] Lindsay Allen, et al., *Guidelines on food fortification with micronutrients*, World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, Editor. 2006, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Geneva. p. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/guide_food_fortification_micronutrients.pdf.

[2] Flour Fortification Initiative, et al., *Global Report. Investing in the future. A united call to action on vitamin and mineral deficiencies* 2009: p. Available at: http://www.unitedcalltoaction.org/documents/Investing_in_the_future.pdf.

[3] Fiedler, J.L., et al., *Household income and expenditure surveys: a tool for accelerating the development of evidence-based fortification programs*. Food Nutr Bull, 2008. 29(4): p. 306-19.

[4] Michael F. Drummond, et al., *Methods for the economic evaluation of health care programmes. Third edition*. 2002/04/23 ed, ed. O.U. Press. 2005. 43.

[5] Dalziel, K. and L. Segal, *Time to give nutrition interventions a higher profile: cost-effectiveness of 10 nutrition interventions*. Health Promot Int, 2007. 22(4): p. 271-83.

[6] Horton, S., *The economics of food fortification*. J Nutr, 2006. 136(4): p. 1068-71.

[7] Lenoir-Wijnkoop, I., et al., *Workshop Report: concepts and methods in the economics of nutrition--gateways to better economic evaluation of nutrition interventions*. Br J Nutr, 2012. 108(9): p. 1714-20.

- [8] Nyumuah, R.O., et al., *Implementing large-scale food fortification in Ghana: lessons learned*. Food Nutr Bull, 2012. 33(4 Suppl): p. S293-300.
- [9] Piccoli, N.B., et al., *Rice fortification: its potential for improving micronutrient intake and steps required for implementation at scale*. Food Nutr Bull, 2012. 33(4 Suppl): p. S360-72.
- [10] Dary, O., *Establishing safe and potentially efficacious fortification contents for folic acid and vitamin B12*. Food Nutr Bull, 2008. 29(2 Suppl): p. S214-24.
- [11] Garrison, L.P., Jr., et al., *Good research practices for measuring drug costs in cost-effectiveness analyses: a societal perspective: the ISPOR Drug Cost Task Force report--Part II*. Value Health, 2010. 13(1): p. 8-13.
- [12] Lenoir-Wijnkoop, I., et al., *Nutrition economics - characterising the economic and health impact of nutrition*. Br J Nutr, 2011. 105(1): p. 157-66.
- [13] Bentley, T.G., et al., *A cost-effectiveness analysis of folic acid fortification policy in the United States*. Public Health Nutr, 2009. 12(4): p. 455-67.
- [14] Dalziel, K., L. Segal, and R. Katz, *Cost-effectiveness of mandatory folate fortification v. other options for the prevention of neural tube defects: results from Australia and New Zealand*. Public Health Nutr, 2010. 13(4): p. 566-78.
- [15] Baltussen, R., C. Knai, and M. Sharan, *Iron fortification and iron supplementation are cost-effective interventions to reduce iron deficiency in four subregions of the world*. J Nutr, 2004. 134(10): p. 2678-84.
- [16] Chow, J., E.Y. Klein, and R. Laxminarayan, *Cost-effectiveness of "golden mustard" for treating vitamin A deficiency in India*. PLoS One, 2010. 5(8): p. e12046.
- [17] Roberts, M., et al., *Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--2*. Value Health, 2012. 15(6): p. 804-11.
- [18] Llanos, A., et al., *Cost-effectiveness of a folic acid fortification program in Chile*. Health Policy, 2007. 83(2-3): p. 295-303.
- [19] Weinstein, M.C., et al., *Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine*. JAMA, 1996. 276(15): p. 1253-8.
- [20] Augustovski, F., et al., *Economic evaluation guidelines in Latin America: a current snapshot*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2010. 10(5): p. 525-37.

[21] Romano, P.S., et al., *Folic acid fortification of grain: an economic analysis*. Am J Public Health, 1995. 85(5): p. 667-76.

[22] Fiedler, J.L. and R. Afidra, *Vitamin A fortification in Uganda: comparing the feasibility, coverage, costs, and cost-effectiveness of fortifying vegetable oil and sugar*. Food Nutr Bull, 2010. 31(2): p. 193-205.

[23] Connelly, L. and J. Price, *Preventing the Wernicke-Korsakoff syndrome in Australia: cost-effectiveness of thiamin-supplementation alternatives*. Aust N Z J Public Health, 1996. 20(2): p. 181-7.

[24] Fiedler, J.L., et al., *Cost analysis as a vitamin A program design and evaluation tool: a case study of the Philippines*. Soc Sci Med, 2000. 51(2): p. 223-42.

[25] Fiedler, J.L., et al., *Indian social safety net programs as platforms for introducing wheat flour fortification: a case study of Gujarat, India*. Food Nutr Bull, 2012. 33(1): p. 11-30.

[26] Dary, O. and J.O. Mora, *Food fortification to reduce vitamin A deficiency: International Vitamin A Consultative Group recommendations*. J Nutr, 2002. 132(9 Suppl): p. 2927S-2933S.

[27] Lamounier, J.A., et al., *Iron fortification strategies for the control of childhood anemia in Brazil*. J Trop Pediatr, 2010. 56(6): p. 448-51.

[28] Ronteltap, A., et al., *Consumer acceptance of technology-based food innovations: lessons for the future of nutrigenomics*. Appetite, 2007. 49(1): p. 1-17.

[29] Rafferty, K., G. Walters, and R.P. Heaney, *Calcium fortificants: overview and strategies for improving calcium nutrition of the U.S. population*. J Food Sci, 2007. 72(9): p. R152-8.

[30] Heaney, R.P., et al., *Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation*. J Am Coll Nutr, 2001. 20(3): p. 239-46.

[31] Hoyle, M. and R. Anderson, *Whose costs and benefits? Why economic evaluations should simulate both prevalent and all future incident patient cohorts*. Med Decis Making, 2010. 30(4): p. 426-37.

[32] Dewilde, S. and R. Anderson, *The cost-effectiveness of screening programs using single and multiple birth cohort simulations: a comparison using a model of cervical cancer*. Med Decis Making, 2004. 24(5): p. 486-92.

ACERCA DE LOS EDITORES

Dr. Ricardo Uauy

- *Médico Neonatólogo y Doctor en Bioquímica y Nutrición.*
- *Profesor Titular, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INTA), Universidad de Chile y London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK.*

Dr. Esteban Carmuega

- *Director del Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil (CESNI) "Dr. Alejandro O'Donnell".*
- *Director Asociado del Instituto Danone Cono Sur.*

Dr. José Belizán

- *Médico obstetra y Doctor en Medicina.*
- *Investigador del Departamento de Investigación en Salud de la Madre y el Niño del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina.*



Participantes del Taller.

ABREVIATURAS

1,25(OH) ₂	1,25-Dihidroxi Vitamina D
25OHD	25-Hidroxi Vitamina D
7DHC	7-dehidrocolesterol
AAOMM	Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral
AAP	Academia Americana de Pediatría
aDMO	Densidad Mineral Ósea Areal
AI	Adequate Intake
AICR	American Institute of Cancer Research
AVC	Accidente Cerebrovascular
BA	Buenos Aires
CESNI	Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil Alejandro O'Donnell
CMO	Contenido Mineral Óseo
CONAPROLE	Cooperativa Nacional de Productores de Leche (Uruguay)
DBP	<i>Vitamin D binding protein</i>
DG	Diabetes Gestacional
DIEA	Dirección de Estadísticas Agropecuarias (Uruguay)
DMO	Densidad Mineral Ósea
DRI	<i>Dietary Reference Intake</i>
DXA	Absorciometría de Rayos X de Energía Dual
EAN CABA	Encuesta Alimentaria y Nutricional de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires
EAR	<i>Estimated Average Requirement</i>
ECA	Ensayos Controlados Aleatorizados
ECNT	Enfermedades Crónicas No Transmisibles

ENGIH	Encuesta Nacional de Gastos e Ingresos (Uruguay)
ENNYS	Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (Argentina)
ES	<i>Endocrine Society</i>
ESPGHAN	<i>European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepathology and Nutrition</i>
ESTF	<i>Endocrinology Society Task Force</i>
FAOSTAT	<i>The Food and Agriculture Organization Corporate Statistical Database</i>
FEPALE	Federación Panamericana de Lechería
FGF-23	Fibroblastic Growth Factor 23
GBA	Gran Buenos Aires
GBDS	Global Burden of Disease Study
GH	<i>Growth Hormone</i>
HBA	Hojas de Balance de Alimentos
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IDR	Ingesta Diaria Recomendada
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
IMC	Índice de Masa Corporal
IOM	<i>Institute of Medicine (EE.UU.)</i>
IR	Ingesta Recomendada
LEC	Líquido Extracelular
MAVIDOS	<i>Maternal vitamin D Osteoporosis Study</i>
MCV	Mortalidad de causa Cardiovascular
m-TOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NBI	Necesidades Básicas Insatisfechas
NEA	Noreste Argentino
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NOA	Noroeste Argentino
NUDIST	<i>Non-numerical, Unstructured Data Indexing, Searching and Theorizing</i>

ODEPA	Oficina de Estudios y Políticas Agrarias (Chile)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	<i>Odd Ratio</i>
PCAM	Programa de Alimentación Complementaria en el Adulto Mayor (Chile)
PMI	Programa Materno Infantil
PMO	Pico de Masa Óseo
PNAC	Programa Nacional de Alimentación Complementaria (Chile)
pQCT	Tomografía Computada Periférica de alta resolución
PTH	Parathormona
PTHrP	Péptido relacionado con la parathormona
RCIU	Restricción del Crecimiento Intra Uterino
RDA	<i>Recommended Dietary Allowance</i>
RR	Riesgo Relativo
RUV	Radiación Ultra Violeta
RXR	Receptor de retinoides
SAHM	<i>Society of Adolescent Health and Medicine</i>
SUP	Sociedad Uruguaya de Pediatría
TCD	Túbulo Contorneado Distal
UI	Unidades Internacionales
UL	<i>Upper Intake Level</i>
USDA	<i>United States Department of Agriculture</i>
UVB	Radiación Ultra Violeta B
VD	Vitamina D
vDMO	Densidad Mineral Ósea Volumétrica
VDR	<i>Vitamin D receptor</i>
WCRF	<i>World Cancer Research Fund</i>

ÍNDICE ALFABÉTICO

- AAOMM, 116
ACV, 262, 270
aDMO, 184
AI, 62
Calcitriol, 114
Canales de calcio, 147
CESNI, 72
Clima educativo del hogar, 66
CMO, 186
Cohorte de Heidelberg, 131
Colecalciferol, 112
CONAPROLE (Uruguay), 39
Consumo aparente, 22
Contenido Mineral Óseo, 186
DBP, 112
Densidad Mineral Ósea Areal, 184
Densidad Mineral Ósea Volumétrica,
190
Diabetes mellitus gestacional, 153
DIEA (Uruguay), 39
DRI, 62
DXA, 190, 193, 204, 205
EAN CABA, 59, 66
EAR, 62
ECA, 261
Encuesta Nacional de Nutrición y Salud
(Argentina), 59, 60, 132, 315
Encuesta Nacional de Salud (Chile), 28, 31
ENGIH (Uruguay), 37
ENNYS (Argentina), 59, 60, 132, 315
Ergocalciferol, 112
ESTF, 211
FAOSTAT, 19
FEPALE, 52
FGF-23, 86, 112
GBDS, 259
Global Burden of Disease Study, 259
Guías Alimentarias (Chile), 33
Hojas de balance de alimentos, 19, 58
IAM, 262
IGF-1, 185, 188, 191, 194, 247
LEC, 110
Líquido extracelular, 110
MAVIDOS, 90
MCV, 262
m-TOR, 247
NBI, 61
ODEPA, 21

Osteoporosis, 19, 31, 34, 90, 93, 94, 109,
110, 111, 118, 152, 183, 193, 211

Parathormona, 110

PCAM (Chile), 30

Pico de Masa Óseo, 183

Placenta, 151

PMI (Argentina), 311

PMO, 183

PNAC (Chile), 30, 300

pQCT, 193

Preeclampsia, 89, 117, 129, 132, 136,
149, 152, 176, 201, 269

Programa Materno Infantil (Argentina), 311

Programa Nacional de Alimentación
Complementaria (Chile), 30, 300

PTHrP, 110, 144

Receptor de vitamina D, 87, 112

Restricción del crecimiento uterino, 153

RXR, 86, 112

Transcaltaquia, 87, 113

vDMO, 190

VDR, 87

Vitamina D2, 112

Vitamina D3, 112