

Efecto del calcio dietético vs el citrato de calcio sobre marcadores bioquímicos convencionales en mujeres perimenopáusicas

Ma de los Angeles Aguilera-Barreiro, M en C, NC,⁽¹⁾ Aixa del Socorro Guerrero-Mercado, Lic Nut,⁽²⁾
Tannia Erika Méndez-Jiménez, Lic Nut,⁽²⁾ Feliciano Milián-Suazo, MVZ, MSc, PhD.⁽³⁾

Aguilera-Barreiro MA, Guerrero-Mercado AS,
Méndez-Jiménez TE, Milián-Suazo F.
Efecto del calcio dietético vs el citrato de calcio
sobre marcadores bioquímicos convencionales
en mujeres perimenopáusicas.
Salud Publica Mex 2005;47:259-267.

Resumen

Objetivo. Comparación del efecto del citrato de calcio y una dieta con calcio en los alimentos sobre marcadores bioquímicos convencionales. **Material y métodos.** Se estudiaron 82 mujeres de 30 a 35 años de edad divididas al azar en tres grupos: grupo control: 23 mujeres sin modificación de sus hábitos alimenticios ni actividad física. Grupo con calcio dietético: 28 mujeres con un régimen de 1 000 mg de calcio más actividad física de 30 minutos tres veces por semana. Grupo con citrato de calcio: 31 mujeres suplementadas con citrato de calcio (600 mg), más 500 mg de calcio dietético, y actividad física de 30 minutos tres veces por semana durante siete meses. Se hizo densitometría ósea de calcáneo para clasificarlas en normal y osteopenia, se determinaron parámetros bioquímicos al inicio y final del estudio: fosfatasa alcalina, magnesio, calcio y fósforo séricos, y relación calcio/creatinina en orina. **Resultados.** El 34% de las mujeres presentaron osteopenia; éstas tuvieron una reducción significativa en el calcio final en el grupo de citrato de calcio en comparación con el grupo de calcio dietético ($p<0.05$, 7.4 mg/dl vs 8.8 mg/dl). En la valoración final se observó hipermagnesemia significativa en el grupo de calcio dietético, en comparación con el grupo de citrato de calcio ($p<0.05$). El fósforo disminuyó en el grupo con calcio dietético (3.5 a 3.2 mg/dl) ($p>0.05$). La relación calcio/creatinina fue normal en todos los grupos. **Conclusiones.** El grupo con calcio dietético presentó mayor formación ósea que el grupo con citrato de calcio; en ninguno de ellos se observó resorción ósea.

Palabras clave: calcio dietario; suplementación de calcio; citrato de calcio; osteopenia

Aguilera-Barreiro MA, Guerrero-Mercado AS,
Méndez-Jiménez TE, Milián-Suazo F.
Effect of dietary calcium vs. calcium
citrate on conventional biochemical markers
in perimenopausal women.
Salud Publica Mex 2005;47:259-267.

Abstract

Objective. To compare the effect of calcium citrate and a calcium enriched diet on conventional biochemical markers. **Material and methods.** Eighty-two women aged 30 to 35 years were randomized to any of three groups: A control group of 23 women who remained intact in their dietary habits and physical activity; a second group of 28 women who received 1 000 mg of dietary calcium plus physical activity 30 minutes three times per week; and a third group of 31 women who received 600 mg of calcium citrate plus 500 mg of dietary calcium and physical activity three times per week for seven months. Calcaneum bone densitometry was measured to classify women into normal and osteopenic groups. Biochemical markers were measured at baseline and at the end of the study, as follows: serum alkaline phosphatase, magnesium, calcium and phosphorus, as well as the calcium/creatinine ratio in urine. **Results.** Thirty-four percent of women were osteopenic. These women showed a significant reduction in the final level of calcium in the third group, as compared to the second group ($p<0.05$, 7.4 mg/dl vs 8.8 mg/dl). The final measurement showed significant hypermagnesemia in the second group, as compared to the third group ($p<0.05$). Phosphorus levels decreased in the second group (3.5 to 3.2 mg/dl) ($p>0.05$). The calcium/creatinine ratio was normal in all groups. **Conclusions.** The second group showed a higher bone production than the third group. No group showed bone resorption.

Key words: Dietetic calcium; supplemental calcium; calcium citrate; osteopenia

(1) Facultad de Ciencias Naturales, Licenciatura en Nutrición. Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, México.

(2) Asesoría Privada Nutricia. Querétaro, Querétaro, México.

(3) Programa de Epidemiología, CENIFA-INIFAP. Querétaro, Querétaro, México.

Fecha de recibido: 10 de enero de 2005 • **Fecha de aprobado:** 1 de julio de 2005

Solicitud de sobretiros: M en C. Ma de los Angeles Aguilera Barreiro. Licenciatura en Nutrición, Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, México.
Clavel 200 colonia Prados de la Capilla 76176, Querétaro, Querétaro, México.

Correo electrónico: angie@uaq.mx.

La osteoporosis es un problema de salud pública que compete a todo el personal de salud, por la amplia distribución que tiene a escala mundial, especialmente en mujeres perimenopáusicas. Algunas medidas preventivas como aumentar el calcio en la dieta, promover los hábitos de ejercicio y evitar el tabaquismo, que se fomentan en la población en general, no han sido debidamente evaluadas pese a que el calcio ha demostrado cierta eficacia en la prevención de fracturas osteoporóticas. En la prevención de fracturas, las intervenciones farmacológicas sólo pueden ser costo-efectivas si se dirigen exclusivamente a candidatos apropiadamente seleccionados. La medición de la densidad mineral ósea (DMO) permite identificar a individuos con mayor riesgo de osteoporosis, en quienes las intervenciones terapéuticas pueden ser mejor optimizadas en su relación costo-beneficio.¹

En Estados Unidos de América anualmente se reportan cerca de 300 000 casos de fracturas osteoporóticas de cadera, y 200 000 de antebrazo. Más de 25% de las mujeres blancas mayores de 65 años tienen fracturas vertebrales. Otros países como Francia, Italia, Gran Bretaña y España también notifican grandes gastos presupuestarios por fracturas de este tipo. Cuba, por sus características geográficas y climatológicas y el gran mestizaje de su población, parecería poco favorable para la aparición de osteoporosis.² No obstante, según estimaciones estadísticas, el mayor porcentaje de aumento ocurrirá en América Latina. Para poder afrontar este problema de salud pública es preciso establecer criterios de prevención.³ Estas fracturas se asocian con una mayor mortalidad, invalidez y pérdidas económicas por atención médica multidisciplinaria.⁴ La mortalidad posfractura es de 3 a 4% a los 50 años de edad, y de 28 a 30% a los 80 años.³

En México los costos estimados de fracturas oscilan entre \$250.00 y \$1 000.00, cifra por demás justificada cuando se tiene la invaluable oportunidad de realizar medicina preventiva, evitar complicaciones e invalidez potencial. Los costos, prevalencia e incidencia de la osteoporosis en nuestro país aún no se han determinado, sin embargo, este es un campo fértil para la clínica, terapéutica y la investigación, pues no existe edad tardía para prevenir fracturas y evitar la pérdida del tejido óseo.⁴

Es importante la determinación de la DMO como factor de riesgo de sufrir osteoporosis. Esta medición constituye la base actual del diagnóstico y ayuda a evaluar el riesgo de padecer una fractura. Se ha considerado que una baja DMO predice con mayor certeza una fractura, tal como el elevado nivel de colesterol lo hace para un infarto al miocardio.⁵ Para diagnosticar la enfermedad, la Organización Mundial de la Salud

(OMS) ha establecido los siguientes criterios: Normal: DMO no más de una desviación estándar (DE) abajo del promedio (score T). Osteopenia: DMO de más de una DE abajo del promedio pero no inferior a 2.4 DE. Osteoporosis: DMO de más de 2.5 DE por debajo del promedio. Osteoporosis severa: DMO de más de 2.5 DE por debajo del promedio y presencia de una o más fracturas por fragilidad, todas las mediciones en adultos jóvenes. Para el diagnóstico de osteoporosis en hombres se propone el criterio de 3 DE por debajo del promedio del adulto joven, aunque no hay consenso internacional al respecto y muchos autores mencionan los mismos criterios que para las mujeres.⁶

En la actualidad, los métodos diagnósticos más utilizados son la absorciometría dual de rayos X (DEXA, por sus siglas en inglés), de gran aceptación debido a su precisión, mínima radiación y rapidez del estudio. Tiene además la capacidad de separar huesos y otros tejidos como músculo y grasa, y puede medir sitios relevantes de fractura por osteoporosis.¹ Este método mide sitios esqueléticos como cadera, antebrazo, espina o calcáneo. Tales sitios pueden ser usados para estimar el riesgo de fractura a pesar de la correlación imperfecta que existe entre la masa ósea y los diferentes sitios;⁷ desgraciadamente, es un método muy costoso. Otro método es el ultrasonido cuantitativo (QUS, por sus siglas en inglés), usado como alternativa de medición no invasiva de la calidad ósea. Dicho método se basa en el hecho de que la energía sonora se propaga como una onda mecánica y la propagación de esa onda a través del hueso puede ser caracterizada en términos de su velocidad o atenuación. El método ultrasónico (US) del densitométrico indica que la energía es transmitida en forma de sonido, pero el tejido óseo responde a esa energía no sólo atenuándola sino también procesándola y transmitiéndola en forma alterada. El US mide el calcáneo, la columna o la rótula. Estudios retrospectivos y prospectivos para la medición de riesgo de fractura indican que el QUS es un buen predictor de fracturas, de bajo costo y libre de radiación.¹

La evaluación del proceso de remodelado óseo se hace por marcadores bioquímicos, que son de los métodos más económicos y disponibles en México. Para medir la osteoformación se usa la medición de la fosfatasa alcalina, cuyos valores normales son de 60 a 80 Us. Para medir la osteodestrucción se usa la relación calcio/creatinina en orina de dos horas en ayuno; valores mayores de 0.18 indican osteodestrucción o elevado remodelamiento óseo.

Debido a que las mujeres posmenopáusicas tienen mayor dificultad para absorber calcio deben entonces consumirlo en mayor cantidad. Sin embargo, en muje-

res tratadas con estrógenos la ingesta de calcio para lograr el balance es de 990 mg/día, el mismo valor que en mujeres premenopáusicas.⁸

El Instituto Nacional de Salud de EUA indicó que el requerimiento de calcio para la mujer posmenopáusica tratada con estrógenos se encuentra entre 1 000 y 1 500 mg/d. Por análisis de regresión se estima que 989 mg/d es la ingestión media para lograr el balance en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas tratadas con 1.5 g de estrógenos al día. Lo anterior sugiere que los requerimientos de calcio para el periodo perimenopáusico pueden ser sustancialmente más elevados que las recomendaciones dietéticas actuales.⁹

Las mujeres premenopáusicas absorben 25% del calcio que se consume en la dieta, de modo que para preservar el esqueleto deberían tener un consumo de 900 mg diarios, sobre todo en las mujeres con un consumo mínimo al RDA (800mg/día). A partir del decremento en la masa ósea que ocurre después de los 35 años de edad, aparentemente por la reposición de la hormona gonadal, los valores prevalecen en la cuarta década de vida. Por esta razón es aceptado el remplazo externo de hormona gonadal en mujeres posmenopáusicas para mantener la estimulación de los osteoblastos y detener la osteoclastogénesis, y tal vez la actividad osteoclástica.¹⁰ Esta aceleración en la pérdida de masa ósea contribuye a la falta de estrógenos debida a una insuficiencia en los ovarios. Los estrógenos protegen frente a la pérdida de masa ósea y las fracturas, por lo que se consideran el mejor tratamiento disponible para la prevención de la osteoporosis en posmenopáusicas, aunque todavía hay cuestiones por resolver acerca del efecto de estas hormonas sobre la DMO.¹¹

Por lo tanto, el consumo de calcio pudiera ser más benéfico en la premenopausia para tratar de incrementar la masa ósea antes de la pérdida acelerada sufrida durante la menopausia, que incrementa su consumo después de los 30 años de edad. Esto pudiera prevenir en forma gradual el decremento óseo que ocurre después de que el pico de masa ósea es establecido durante la pubertad, tomando en cuenta que la masa ósea alcanza su máxima densidad a los 30 años de edad. En la madurez continúa el proceso de remodelamiento, y alrededor de los 35 a 40 años la resorción ósea empieza a predominar sobre la formación.¹²

La masa ósea puede mantenerse a través del adecuado consumo de los diferentes nutrimentos: calcio, vitamina D, vitamina C, magnesio y zinc, además de regular la actividad física.¹³ Se ha demostrado que la caminata favorece 30% la reducción en el riesgo relativo de fractura; en contraste, realizar ejercicio por cuatro horas o más al día incrementa el riesgo de sufrir fractura de cadera en 70%.¹⁴ La importancia de un ele-

vado consumo de fósforo como factor de riesgo de la osteoporosis, por sus supuestos efectos contrarios al calcio, ha sido muy discutido. Es fundamental recordar que el fósforo es igual de importante para la salud ósea que el calcio, pues representa casi la mitad del peso del mineral óseo y por ello debe estar presente en cantidades adecuadas en la dieta a fin de mineralizar y mantener la relación calcio/fósforo igual a uno.¹⁵

En lo relativo al calcio sanguíneo pueden ocurrir cambios por varias razones, por ejemplo, un aumento o una disminución en el calcio dietario puede aumentar o disminuir las concentraciones, y predisponer enfermedades como la osteomalacia.¹⁶

La vitamina D desempeña un papel importante en la salud y absorción del calcio en el hueso cuando actúa a nivel renal, donde ayuda a la reabsorción del calcio. La vitamina D necesita de la luz solar para ser activada, la cantidad producida en la piel varía de la hora, estación, latitud y pigmentación de la piel. Generalmente 10-15 minutos de exposición solar en las manos, brazos o cara de dos a tres veces por semana es suficiente para cubrir el requisito de vitamina D en el organismo. En personas mayores de edad la capacidad de activación de la vitamina disminuye (Fundación Nacional de Osteoporosis).

Se sabe muy poco de las necesidades nutricias del zinc, manganeso, magnesio, folato, vitamina B, vitamina C, vitamina K y hierro para el tejido óseo.¹³

Levine, Nicar y Pak^{17,18} trabajaron con citrato de calcio porque tiene una mejor absorción y porque los aniones del citrato reducen la actividad físico-química del calcio urinario, favoreciendo una menor formación de piedras. El citrato de calcio se absorbe mejor cuando se toma junto con las comidas. Por el contrario, el carbonato de calcio se absorbe mejor cuando se ingiere solo. En las personas sanas, la absorción de los dos tipos de calcio parece ser similar,¹⁵ y la absorción de ambos tipos de calcio es igual de eficaz que la absorción del calcio de la leche.¹⁹

Nicar y Pak¹⁸ usaron 14 sujetos normales que consumieron 1 000 mg de calcio al igual que citrato de calcio y carbonato de calcio, y la absorción fue estimada por la excreción de calcio urinario. El citrato de calcio tuvo una carga significativamente mayor o un incremento por encima de la excreción basal, por lo tanto concluyeron que el citrato de calcio provee una mejor opción en su biodisponibilidad que el carbonato de calcio.

Cabe señalar que no se ha establecido la cantidad ni la frecuencia precisas de ejercicio para prevenir la osteoporosis.²⁰

Está claro que es esencial la investigación para definir las estrategias óptimas para la prevención y cuidados efectivos en una etapa previa a la menopau-

sia, y desafiar al problema económico que generan las fracturas por osteoporosis.²¹

Por lo anterior el objetivo de este estudio fue demostrar la utilidad de un suplemento de calcio (citrato de calcio) comparado a una dieta con el aporte adecuado de calcio en la prevención de la pérdida de calcio tanto sérico como urinario y marcadores bioquímicos como fosfatasa alcalina, magnesio, y fósforo sérico en mujeres perimenopáusicas con diagnóstico normal y con osteopenia.

Material y métodos

Se utilizó el diseño de un ensayo clínico con cegamiento simple controlado aleatorizado. Cegamiento simple: donde los sujetos de estudio desconocían el tipo de calcio que estaban recibiendo ya que se les otorgó placebo a quienes no se encontraban en el grupo de citrato de calcio, solamente las nutriólogas responsables lo conocían por medio de un código que se incluyó en el expediente de los sujetos en estudio; esto con el fin de minimizar los sesgos de información. Aleatorizado: para maximizar la validez interna de este estudio la aleatorización se hizo conforme a un programa de números aleatorios y asignando los tres grupos a estudiar, esto permite estimar la efectividad de los tratamientos y asegura que los grupos de comparación sean semejantes en todas las características medibles y no medibles.

Se utilizó una muestra seleccionada a partir de un universo de 160 mujeres perimenopáusicas sanas. Las variables de respuesta fueron parámetros bioquímicos, la variable independiente fue el consumo de calcio dietario y el suplementado. Este estudio fue revisado por un Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro en el periodo de agosto 2004 - marzo 2005 (siete meses).

El tamaño de la muestra se estimó con base en la fórmula para diferencia de medias y utilizando una confiabilidad de 95% con un margen de error de 0.09, y una desviación estándar estimada de los valores esperados entre otros de calcio-creatinina. El número mínimo de individuos por grupo fue de 23.

Para el reclutamiento de individuos experimentales primero se dio a conocer el problema a una población de mujeres de 30 a 35 años de edad, a quienes se les invitó a participar en la investigación y aceptaron firmar un convenio de consentimiento informado. Los individuos experimentales se seleccionaron de un grupo de mujeres del ITESM Campus-Querétaro, y de Kellogg's de México, tanto del área de producción como del área administrativa.

A estas mujeres se les aplicó una densitometría de calcáneo como criterio primario de clasificación; este diagnóstico fue realizado a 160 mujeres. Se incluyeron

aquellas que presentaron osteopenia (-1 a 2.4 DE en score T) y densidad mineral ósea (DMO) normal, que además no presentaran datos de menopausia precoz y no consumieran medicamentos osteodestructores, lo que dio un total de 82 mujeres. Valga aclarar que la clasificación para osteopenia estuvo de acuerdo con la de la OMS ya que se asemeja notablemente a un estudio que realizó Knapp KM durante 2004, en donde recomienda para EUA hasta -2.3 DE con respecto a DEXA.²²

El grupo de mujeres se dividió de manera aleatoria en tres grupos: el grupo control ($n=23$), al cual no se le modificaron ni dietas ni estilos de vida; sólo se les dosificó placebo (consumían 679 ± 300 mg de calcio/día). Al grupo con calcio dietético ($n=28$) se le ofreció una dieta con un mínimo de 1 000 mg de calcio proveniente de alimentos ricos de este mineral (leche y derivados), 1 000 mg de fósforo, 400 UI de Vitamina D, 300 mg de magnesio, 12 mg de zinc, 20 g de fibra y 1g proteína/kg/día, además de realizar mínimo 30 minutos tres veces por semana a escoger entre caminata, bicicleta, aeróbicos, trote o gimnasio más placebo. Al grupo de citrato de calcio ($n=31$), se le administró 500 mg de citrato de calcio más una dieta con un aporte de 500 mg de calcio al día proveniente de alimentos ricos en calcio, además de realizar mínimo 30 minutos tres veces por semana a escoger entre caminata, bicicleta, aeróbicos, trote o gimnasio. Estos grupos, a su vez, se dividieron de acuerdo con el diagnóstico en normales y osteopénicas. Es importante aclarar que este es el régimen recomendado por los nutriólogos con requerimientos normales de minerales y vitaminas, y el ejercicio es con el fin de complementar un estilo de vida saludable.

Dentro de los marcadores bioquímicos convencionales se determinaron calcio, magnesio, fósforo, fosfatasa alcalina, creatinina y relación calcio/creatinina; se les solicitó a los sujetos de estudio una muestra de orina de las primeras dos horas del día, y una muestra de sangre en ayuno. Se hicieron las mediciones bioquímicas en el tiempo cero y a los siete meses, es decir, al término del estudio, tiempo en donde se pueden observar diferencias de estos marcadores bioquímicos. Hubo seguimiento semanal para corroborar el consumo de suplemento y placebo, como su prescripción dietética y de ejercicio, así como otorgarles la próxima dosis semanal de suplemento o placebo (de esa manera se les obligaba a asistir a consulta).

Los datos obtenidos en la encuesta y parámetros bioquímicos, al igual que el diagnóstico por medio de la densitometría, se recopilaron en una base de datos electrónica (Excel, Microsoft Office).

El análisis estadístico consistió en una descripción de variables por promedios y cuadros de frecuencia de

las variables de interés. La comparación de medias entre los tres grupos fue a través de un análisis de varianza. La medición de la masa ósea se obtuvo por el método QUS. Las mediciones bioquímicas fueron: determinación de calcio en orina (Espectronic 20 de Milton Roy), usando un kit Lakeside en un medio alcalino el Ca^{2+} forma complejo violeta con o-cresolftaleína complexona-complexona en una dilución de 1:50 de agua destilada, con un sistema estándar de calcio y una longitud de onda de Hg 578 nm (550-590 nm). Los valores de referencia fueron de 8.3 a 20.8 mg/dl para adultos.* Determinación de creatinina en orina (Espectronic 20 de Milton Roy), con kit Bayer en solución alcalina con el picrato para formar un compuesto rojo anaranjado (reacción de Jaffé), color que es medido por la lectura de dos puntos, diluida 1:50 en agua destilada, con un sistema estándar de creatinina de 2 mg/dl con una longitud de onda de 510 nm (490-520 nm)).^{‡,23,24} Los valores de referencia son, para hombres, 21 mg/kg de peso, y para mujeres, 16 mg/kg de peso. Determinación de calcio en suero (equipo CIBA Corning), usando un kit Lakeside en un medio alcalino el Ca^{2+} forma complejo violeta con o-cresolftaleína complexona-complexona, con un sistema estándar de calcio y una longitud de onda de Hg 578 nm (550-590nm)).* Los valores de referencia en suero son: adultos: 8.10-10.4 mg/dl. Análisis de fósforo en suero (equipo CIBA Corning y kit de Merck). Los iones fosfato reaccionan con molibdato amónico en solución ácida para formar fosfomolibdato de amonio. La medida de la absorbancia a 340 nm es proporcional a la concentración en iones fosfato de la muestra. Los valores de referencia son para adultos de 25 a 42 mg/l.^{§,25,26} Magnesio sérico (equipo CIBA Corning y kit de Merck), este método utiliza el colorante metalocrómico Calmagite, que en presencia de magnesio produce un complejo colorido llamado calmagite; la concentración de este complejo, medida colorimétricamente a 538 nm (530-546 nm), es directamente proporcional al contenido de magnesio en la muestra. Los valores de referencia son para adultos 2.7-4.5 mg/dl.^{#,27} Fosfatasa alcalina en suero (ALP) (equipo CIBA Corning y un kit de Lakeside) por un

método estándar optimado de la Sociedad Alemana de Química Clínica, en una longitud de onda de Hg 405 nm (400-420 nm).* Los valores de referencia son: adultos a 25 °C de 60-170 U/I, de 30 °C de 73-207 U/I y de 37 °C de 98-279 U/I.

Resultados

En la evaluación inicial de las 82 mujeres perimenopáusicas 58 (66%) presentaron densidad mineral ósea normal y 24 (34%) osteopenia; estas mismas se dividieron en los tres grupos a estudiar.

En cuanto a la concentración de calcio sérico inicial y final ninguno de los grupos mostró diferencia significativa ($p>0.05$), situación similar a lo que ocurrió con la relación calcio-creatinina. En las comparaciones transversales entre grupos experimentales por etapa (inicial y final), la única diferencia significativa observada se dio en el grupo de citrato de calcio en la etapa inicial, que fue significativamente menor ($p<0.05$) a la de los otros dos grupos (cuadro I).

Considerando el estado inicial de las mujeres en cuanto a la concentración de calcio en sangre por diagnóstico (normales *vs* osteopénicas), sólo el grupo tratado con citrato de calcio mostró una concentración significativamente menor (por debajo de valores normales) ($p<0.05$) a la de los otros dos grupos en la muestra de mujeres osteopénicas (cuadro II).

Cuadro I
PROMEDIO DE CALCIO SÉRICO Y DE LA RELACIÓN
CALCIO-CREATININA DE LOS GRUPOS TRATADOS
Y EL GRUPO CONTROL EN MUJERES PERIMENOPÁUSICAS
AL INICIO Y A LOS SIETE MESES.
QUERÉTARO, QUERÉTARO, MÉXICO, 2004-2005

Grupo	Calcio sérico		Relación Ca/Cr	
	Inicial	Final	Inicial	Final
Control	*8.6±1*	*8.3±0.9*	*0.16±0.08*	*0.17±0.10*
Calcio dietético	*8.6±1*	*8.6±0.8*	*0.14±0.09*	*0.13±0.12*
Citrato de calcio	*8.7±0.77*	*8.3±1.6*	*0.11±0.07 [‡]	*0.12±0.06*

* Comparación longitudinal

[‡] Comparación transversal. Medias con la misma literal no tienen diferencia significativa ($p>0.05$)

* Calcio Test- Combinación. Hecho en México, según fórmula de: Boehringer Mannheim GMBH de Alemania.

† Bayer. September Sera- Pak Creatinina. Fabricado en EUA, distribuido en España y Colombia, 1996.

§ Merck-Clevenot S.A. Fósforo UV. Fabricado y distribuido Anquetil. Londres.

Magnesio Calmagite Biotro. Fabricado en Francia y/o Alemania, importado y distribuido Merck-México, S.A.

* Fosfatasa Alcalina monotest ^{MR} b. Hecho en México, según fórmula de: Boehringer Mannheim GMBH, de Alemania.

Cuadro II
PROMEDIO DE CALCIO SÉRICO Y DE LA RELACIÓN
CALCIO-CREATININA AL FINAL DEL ESTUDIO EN MUJERES
PERIMENOPÁUSICAS CON DIAGNÓSTICO DE DENSIDAD
MINERAL ÓSEA NORMAL Y OSTEOPÉNICA. QUERÉTARO,
QUERÉTARO, MÉXICO, 2004-2005

Grupo	Normal		Osteopenia	
	Calcio final	Ca/Cr final	Calcio final	Ca/Cr final
Control	8.2±0.9*	0.18±0.11*	8.5±0.8*‡	0.13±0.09*
Calcio dietético	8.4±1.3*	0.15±0.07*	8.8±0.9‡	0.10±0.17*
Citrato de calcio	8.6±1.8*	0.12±0.06*	7.4±1*	0.13±0.07*

*‡ Medias con la misma literal no son estadísticamente diferentes ($p>0.05$), de acuerdo a prueba de Duncan, nivel de confianza de 95%
 Negritas: valores fuera del rango normal

En relación con los demás marcadores bioquímicos al inicio y al final del estudio se encontró que hubo diferencia significativa ($p<0.05$) entre los valores inicial y finales para el magnesio en los tres grupos experimentales, tal como sucedió con la fosfatasa alcalina, exceptuando el grupo control que no mostró diferencia. Por el contrario, en el caso del fósforo, sólo el grupo de calcio dietético mostró diferencia significativa ($p<0.05$) respecto a los otros dos grupos (cuadro III).

Considerando sólo el grupo de mujeres con diagnóstico de DMO normal, ninguno de los marcadores bioquímicos mostró diferencia significativa en ninguno de los tratamientos. Sin embargo, en el grupo de mujeres osteopénicas en el grupo tratado con citrato de calcio tuvo una concentración menor de magnesio comparado con los otros dos grupos ($p<0.05$). En el caso de la fosfatasa alcalina no hubo diferencias significativas, y en el caso del fósforo los dos grupos tratados tuvieron concentraciones significativamente menores al grupo control ($p<0.05$) (cuadro IV).

Discusión

Melton²⁸ encontró una mayor prevalencia de osteoporosis en mujeres blancas caucásicas mayores de 50 años (30%) en cualquier región (cadera, columna o muñeca) y de osteopenia, de 37 a 50%, en comparación con mujeres mexico-americanas (10%) y mujeres negras (5%). Asimismo, en un estudio multicéntrico en México Deleze y colaboradores²⁹ encontraron una prevalencia en mujeres mayores de 50 años de 16% de osteoporosis, y de 57% de osteopenia. Estos resultados son muy similares a los del presente estudio para el caso de osteopénica, que fue de 34%, aunque en nuestro caso se trabajó con mujeres perimenopáusicas de 30 a 35 años de edad. Esto puede significar que la prevalencia de osteopenia va en aumento y que cuando estas mujeres lleguen a la edad de la menopausia (mayores de 50 años) podrían tener problemas de osteoporosis si no se apegan a un programa preventivo, o, por otro lado el método de US tiende a ser mayor que DEXA. Sin embargo son muy comparables para identificar a sujetos con fracturas en una población azarizada³⁵ y el riesgo relativo de presentar fractura por IDS disminuida de la DMO es de 1.5 a 3 veces.³¹

No se encontraron diferencias en los valores de calcio sérico durante el transcurso de los siete meses en ninguno de los grupos, sin embargo, en las mujeres osteopénicas, en la valoración de calcio sérico final se observó una disminución significativa por debajo de los valores normales (8.5-10.5 mg/dl) en el grupo que consumió suplemento a base de citrato de calcio, comparado con el grupo que consumió calcio dietético (7.4mg/dl vs 8.8 mg/dl, respectivamente); Kanis³¹ observó que cuando existe un bajo nivel de calcio en la dieta por un lapso de tiempo aumenta crónicamente la tasa de resorción ósea, situación similar a la encontrada en el presente estudio; a pesar de la resorción ósea el calcio sérico no aumentó ya que eran pacientes

Cuadro III
PROMEDIOS DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN SANGRE DE MUJERES PERIMENOPÁUSICAS
TRATADAS CON CALCIO DIETÉTICO Y CALCIO SUPLEMENTARIO,
AL INICIO Y AL FINAL DEL ESTUDIO. QUERÉTARO, QUERÉTARO, MÉXICO, 2004-2005

Grupo	Magnesio (mg/dl)		Fosfatasa alcalina (US)		Fósforo (mg/dl)	
	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
Control	*2 ± 0.9§	‡2.9 ± 0.8*	*67 ± 19§	*71 ± 21§	*3.2 ± 0.4§	*3.4 ± 0.4‡
Calcio dietético	*2.3 ± 1.2§	‡2.9 ± 1.0*	*58 ± 13§	‡68 ± 13§	*3.5 ± 0.4#	‡3.2 ± 0.6*‡
Citrato de calcio	*1.8 ± 1§	‡2.3 ± 0.8‡	*64 ± 21§	‡70 ± 16§	*3.1 ± 0.4§	*2.9 ± 0.5*

*‡ Comparación longitudinal inicial vs final con prueba de T pareada

§# Comparación transversal.

Medias con la misma literal no son significativamente diferentes ($p>0.05$) con 95% de confianza

Cuadro IV
PROMEDIOS FINALES DE MARCADORES BIOQUÍMICOS
EN EL GRUPO DE MUJERES PERIMENOPÁUSICAS
CON OSTEOPENIA. QUERÉTARO, QUERÉTARO,
MÉXICO, 2004-2005

Grupo	Magnesio (mEq/dl)	Fosfatasa alcalina (US)	Fósforo (mg/dl)
Control	3 ± 0.6*	65 ± 10*	3.5 ± 0.4‡
Calcio dietético	3.1 ± 0.7*	64 ± 11*	3 ± 0.7*
Citrato de calcio	2 ± 0.8‡	64 ± 16*	3 ± 0.3*

*‡ Medias con literales diferentes son estadísticamente diferentes entre tratamientos ($p < 0.05$)

con problemas de osteopenia, en comparación con las pacientes con diagnóstico normal que mantuvieron sus niveles de calcio normales en los tres grupos.

En el caso de la relación calcio-creatinina no se encontraron diferencias significativas ni en la comparación longitudinal de promedio inicial contra el final, ni en la comparación transversal entre grupos; la única observación interesante fue que en el grupo de mujeres perimenopáusicas con diagnóstico normal se presentaron niveles iniciales de hipercalcemia en el grupo control en la valoración final, lo que indica resorción ósea aumentada en pacientes que no tomaron medidas preventivas tanto dietéticas como de actividad física.

En el marcador bioquímico de formación ósea, fosfatasa alcalina, no se encontró diferencia en la toma inicial y final en el grupo control. Esto se puede interpretar como que los niveles hormonales en esta edad son un factor determinante para la pérdida de masa ósea, según Gallagher,³² sin embargo, el aumento observado en los grupos con tratamiento puede indicar que el cuidar los estilos de vida, tanto en la alimentación como en la actividad física, previene la resorción aumentando la osteoformación elevada por una respuesta indirecta activa de la actividad osteoblástica, evitando la desmineralización ósea. Cabe destacar que en el grupo con calcio dietético en la valoración inicial la fosfatasa alcalina estuvo por debajo del valor normal y al final del tratamiento aumentó significativamente hasta este rango. Esto no se observó con el tratamiento a base de citrato de calcio, el cual inició con valores normales y terminó con un aumento también significativo pero dentro de lo normal. Christiansen³³ demostró que la fosfatasa alcalina, al igual que otros marcadores, permite predecir si las mujeres pierden masa ósea acelerada o lentamente.

La incidencia de hipermagnesemia en dos de los tres grupos indica que existe osteoformación elevada y menor fragilidad ósea; tanto el grupo control como el grupo con calcio dietético aumentaron sus niveles por arriba de los niveles normales y el grupo con citrato de calcio al inicio se encontraba con hipomagnesemia, pero después de siete meses de tratamiento aumentó a valores normales, no obstante, a pesar de la buena recuperación no llegó a hipermagnesemia. Estos valores, que finalmente mejoraron con diferencia estadística ($p < 0.05$) en los tres grupos, se relacionan con la ausencia de hipercalcemia, ya que se ha descrito que ésta es resultado de la osteodestrucción activa, que evita la reabsorción de magnesio en la porción gruesa ascendente del asa de Henle y favorece la magnesuria con la consecuente hipomagnesemia.³⁴ Sin embargo, por grupos diagnósticos en las mujeres normales el magnesio se mantuvo por arriba de los valores normales en los tres grupos, pero en el grupo de mujeres con diagnóstico de osteopenia el grupo de citrato de calcio o suplemento presentó valores normales de magnesio y los otros grupos hipermagnesemia, con diferencia significativa ($p < 0.05$).

Si sucediera hipomagnesemia podría manifestarse en parestesias en miembros en forma persistente, que puede corregirse rápidamente con la administración de suplementos de magnesio y evitando la osteodestrucción con antirresortivos, los cuales se vuelven costosos. Por otro lado los valores de calcio se relacionan con estos resultados de magnesio, ya que una hipomagnesemia puede resultar de una hipocalcemia,³⁵ como observamos en el mismo grupo de citrato de calcio el calcio sérico estuvo por debajo de los niveles normales al final del estudio y el magnesio dentro de los valores normales pero no aumentado. También se observa en la hipomagnesemia una resistencia periférica a los efectos de la vitamina D³⁶ y resistencia a la hormona paratiroides.³⁷ Así, la ingesta adecuada de calcio no puede asegurar una buena salud ósea si el magnesio es anormal, de ahí que en este estudio se aportó la recomendación diaria de 300 mg. Por tanto, el magnesio mejoró en mujeres con osteopenia y en los grupos tanto control como con calcio dietético.

Por último, el fósforo como el calcio en mujeres se encuentra en valores normales y por ello es más importante determinar la fosfatasa alcalina y magnesio como formador y la relación Ca/Cr como resorción ósea. En el presente estudio (cuadro III) el fósforo sérico disminuyó significativamente en el grupo del calcio dietético ($p < 0.05$), no así en los grupos control y con suplemento de calcio; esto se explica mediante la teoría de que al incrementar fósforo en la dieta aumenta

el sérico y deprime los de calcio ionizado sérico provocando el aumento de la hormona paratiroidea (PTH), de efecto negativo sobre el hueso al favorecer la resorción e inactivar la formación ósea;³⁸ por tanto, el calcio dietético funciona mejor que el suplemento para disminución de fósforo sérico y puede evitar la osteodestrucción por acción de la PTH. En el grupo de mujeres perimenopáusicas con diagnóstico normal, no hubo diferencias entre grupos, pero en las mujeres con diagnóstico de osteopenia (cuadro IV) el fósforo del grupo control se observó aumentado significativamente a comparación de los dos grupos con tratamiento que lo disminuyeron.

Conclusiones

El presente estudio demostró que existe diferencia en la forma de aporte de calcio para la prevención de la osteoporosis, aunque en ambos tratamientos se mejora la formación ósea el grupo con suplementación directa con el incremento de aporte dietario que garantice el consumo diario de calcio por arriba de los 1 000 mg tiene un mayor efecto protector que el citrato de calcio. Esto debido a que se recupera mejor la fosfatasa alcalina, el calcio sérico se mantiene normal, el fósforo disminuye y se presenta hipermagnesemia. Comparativamente, el tratamiento con citrato de calcio, como suplemento, sí mantiene a la fosfatasa alcalina pero no se recupera con la misma eficacia. El calcio en osteopenia se observó por debajo de sus niveles normales, el fósforo se mantuvo igual al inicio y final del estudio y no presenta hipermagnesemia, sino que se mantiene con valores normales. Es importante destacar que no hubo presencia de hipercalcemia (relación Ca/creatinina) o resorción ósea en los grupos con tratamiento, pero sí en el grupo control ($p < 0.05$).

Por lo tanto, conviene recomendar que la fuente de calcio sea, como primera opción, una dieta rica en calcio proveniente de los alimentos; en caso de existir intolerancia o disgusto de éstos, la segunda opción sería el suplemento a base de citrato de calcio en las mismas cantidades (1 000 mg/día), sin olvidar el aporte adecuado de fósforo, magnesio y vitaminas C y D al igual que el ejercicio.

Agradecimientos

Queremos agradecer el aporte en especie del Laboratorio Valdecasas tanto del Citrato de Calcio como del placebo para la realización de este estudio y a la Compañía Kellogg's de México, al igual que al Instituto Tecnológico de Estudios superiores de Monterrey (ITESM) Campus-Querétaro, por prestar sus instalaciones

y personal (población del estudio). Al igual que a la Clínica Diagnóstica Vida Care Querétaro, la cual ofreció una cuota menor del ultrasonido de Talón para el diagnóstico de DMO, y a la Universidad Autónoma de Querétaro por aportar los reactivos para el análisis bioquímico del estudio.

Agradecemos al doctor Eduardo Barreira Mercado y al doctor Isidro Gutiérrez Álvarez por su desinteresada asesoría.

Referencias

1. Cons-Molina F, Morales-Torres J. Métodos diagnósticos en osteoporosis. *Rev Mex Reumatología* 1996;11:132-141.
2. Ochoa T, Pereira C. Encuesta sobre osteoporosis en un área de salud. *Rev Cubana Endocrinología* 1997;8(2):135-140.
3. Mosquera M, Maurel DP, Arregui A, Moreno C, Vázquez J. Incidencia y factores de riesgo de la fractura de fémur proximal por osteoporosis. *Rev Panam Salud Publica* 1998;3(4):211-218.
4. Barreira M, Morales T, Hinojosa D, Alvarado V. Cuello del fémur en la tercera edad. Estudio multicéntrico de la densidad mineral. *Rev Mex Reumatología* 1995;10(3):88-93.
5. Stein H. Nutrición y osteoporosis. México, DF: Escuela de Dietética y Nutrición. 1998.
6. Organización Mundial de la Salud. Evaluación del riesgo de fractura y su aplicación en la detección de osteoporosis posmenopausia. España: OMS; 1994. (Serie de informes técnicos 843).
7. Yates J. Radiographic, absorptiometry in the diagnosis of osteoporosis. *Am J Medicine* 1995;98 Suppl 2:S41-S47.
8. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun NRD, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1990;323(13):878-883.
9. Hernández T, Parrota M. Calcio, osteoporosis, hipertensión arterial y cáncer colorrectal. *Rev Cubana Aliment Nutr* 1999;13(1):33-45.
10. Bronner F. Calcium and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 1994;60:831-836.
11. Brush L, Wells B, James K, Barrett-Connor E, Greendale G, Hunsberger S et al. Efectos del tratamiento hormonal sobre la densidad mineral ósea. *JAMA* 1996;276:1389-1396.
12. Harward M. Nutritive therapies for osteoporosis. *Medical Clinics of North America* 1993;77(4):889-897.
13. Anderson J, Rondano P, Holmes A. Nutrition, life style and quality of life. *Scand J Rheumatology* 1996;25 Suppl 103:65-74.
14. Prior J, Barr S, Chow R, Faulkner R. Physical activity as therapy for osteoporosis. *Can Med Assoc* 1996;155(7):940-944.
15. Heaney R, Recker R. Effects of nitrogen, phosphorus and caffeine on calcium balance in women. *J Lab Clin Med* 1982;99:46-55.
16. Clancy J, Mcvicar AJ. Physiology and anatomy of a homeostatic approach. London, England: Edward Arnold; 1995.
17. Levine S, Rodman S, Wiernerman S, Bockman S, Lane M, Chapman S. Effect of calcium citrate supplementation on urinary calcium oxalate saturation in female stone formers: Implications for prevention of osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 1994;60:592-596.
18. Nicari M, Pak C. Calcium bioavailability from calcium carbonate and calcium citrate. *J Clin Endocrinology and Metabolism* 1985;61:391-393.
19. Sheikh MS. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *New Engl J Med* 1987;317:532-536.

20. Chung PH, Maroulis GB. Osteoporosis-an update on prevention and treatment. The female patient (Ob/Gyn Edition) 1996;21:39-50.
21. Pierre-Delmas D. Osteoporosis: Who should be treated? Am J Med 1995;98 Suppl 2:S1-S8.
22. Knapp KM, Blake GM, Spector TD, Fogelman I. Can the WHO definition of osteoporosis be applied to multi-site axial transmission quantitative ultrasound? Osteoporos Int 2004;15(5):367-374.
23. Bartels H, Hohmer M, Heierli C. Serum kreatinin estimmung ohne enteissen. Clin Chim Acta 1972;37:193.
24. Henry R, Cannon D, Winkelman J. Principles and Technics, 2nd ed. Hagerstown: Harper and Row. Clin Chem 1974:543-552.
25. Gamst O, Try K. Determination of serum-phosphate without deproteinization by ultraviolet spectrophotometry of the phosphomolybdic acid complex. Scand J Clin Lab Invest 1980;40:483-486.
26. Muñoz M, Balon M, Fernández C. Direct determination of inorganic phosphorus in serum with a single reagent. Clin Chem 1983;29:372-374.
27. Khayam-Bashi L, Liu T, Walter V. Measurement of serum magnesium with a centrifugal analyser. Clin Chem 1977;23:289.
28. Melton LJ III. How many women have osteoporosis now? J Bone Miner Res 1995;10:175-177.
29. Delezé M, Aguirre E, Villa A, Calva J, Cons-Molina F, Briseño A et al. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en México. Med Int Mex 1997;13 Suppl: 4.
30. Harlt F, Tyndall A, Kraenzlin M, Bachmeier C, Guckel C, Senn U. Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: Results of the Basel Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 2002;17(2):321-330.
31. Kanis J, Melton LJ, Christiansen C, Johnston C, Khalataeu N. Perspective: The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994;9:1137-1141.
32. Gallagher KC, Riggs BL, Eisman J, Hamstra A, Arnaud SB, Deluca HF. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: Effect of age and dietary calcium. J Clin Invest 1979;64:729-736.
33. Christiansen C, Riis BJ, Rodan P. Screening procedure from women at risk of developing postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis Int 1990;15,1:35-40.
34. Schier WR. Renal and electrolyte disorders. Fourth edition. Little Brown 1992:371-404.
35. Rude RK. Hypocalcemia due to magnesium deficiency. En: Favus MJ, ed. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. New York: Raven Press 1993:200-202.
36. Medalle R, Waterhouse C, Hahn TJ. Vitamin D resistance in magnesium deficiency. Am J Clin Nutr 1976;9:854-858.
37. Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, Bellorin-Font E, Teitelbaum S, Klahr S. Evidence form skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. Studies in isolated perfused bone. J Clin Invest 1979;64:1238-1244.
38. Karkkainen M, Lamberg-Allardt C. An acute intake of phosphate increases parathyroid hormone secretion and inhibits bone formation in young women. J Bone Min Res 1996;11(12):1905-1912.