

# Contacto Científico

Revista @lectrónica científica  
y académica de Clínica Alemana

Vol 1 / N° 3 / agosto 2011



### Editor en Jefe

Dr. Roque Sáenz

### Editores Asociados

Dr. Pablo Lavados

Dr. Claudio Silva

Dr. Andrés Maturana

### Comité Editorial

Dr. Iván Caviedes

Dr. Stefan Danilla

Marta Naranjo

Dr. Alex Navarro

Dra. Verónica Olavarría

Cecilia Pacheco

Dra. Gabriela Repetto

Mariela Wijnant

### Periodista y Gestión Editorial

Claudia Carranza

### Diseño y Diagramación

Jaime Castillo Talloni

## Contacto Científico

Revista electrónica científica y académica de Clínica Alemana.  
Publicación bimensual

### Misión

"Ser el medio oficial de difusión científico y académico de Clínica Alemana para la comunicación e intercambio de conocimientos, avances científicos y tecnológicos, con el fin de incrementar las competencias, habilidades, capacidades y todo aquello que mejore el cuidado de salud de las personas y contribuya al desarrollo del conocimiento médico en beneficio de la comunidad".

### Conflictos de interés y responsabilidades

El Editor en Jefe y miembros del Comité Editorial, declaran no tener conflictos de interés o soporte financiero de empresas relacionadas.

Los editores de esta publicación, harán todos los esfuerzos para evitar errores e imprecisiones en las opiniones, declaraciones, cifras y datos publicados en esta revista. Sin embargo, los autores de cada uno de los artículos publicados son responsables del material enviado.

Los trabajos publicados en esta revista, pueden contener opiniones personales de los autores, por lo que no busca constituirse en la única fuente o guía para buenas prácticas y/o para un tratamiento adecuado y seguro.

Por lo anterior, los editores y personas que participan en su revisión, edición y publicación, quedan exentos de toda responsabilidad por las consecuencias que pudiesen ocurrir, producto de imprecisiones o errores en cifras, datos u opiniones.

## Contacto

Claudia Carranza / Periodista: [ccarranza@alemana.cl](mailto:ccarranza@alemana.cl)

## Contenidos de esta edición

## Secciones

**53** Editorial

**54** Cursos y Congresos

**56** Farmacología

**59** Guías y Protocolos

**65** Noticias

**66** Publicaciones CAS-UDD

**67** Quiz

**68** Temas

**73** Tips para publicar

**74** Normas Editoriales

Editorial

Alerta

Buenas Prácticas Clínicas

Casos Clínicos

Campañas

Controversias

Cursos y Congresos

Estado del Arte

Ética Médica

Farmacología

Guías y Protocolos

Investigación

Lectura Crítica

Links- Vídeos

Medicina Traslacional

Noticias

Perlas

Publicaciones CAS-UDD

Quiz

Temas

Tips para publicar

Trabajos Originales



## Editorial

**Dr. Roque Sáenz**  
**Editor Jefe**

Poco a poco, nuestra revista va creciendo en “cuerpo” y contenidos. Agradecemos a aquellos que han contribuido con su aporte científico y a aquellos servicios de nuestra institución, activos y entusiastas. Este entusiasmo y aporte progresivo, esperamos que sea contagioso y de esta manera ser capaces de entregar nuestro esfuerzo editorial de mayor y mejor calidad.

Una revista es siempre un medio de comunicar y de comunicarnos. El caso clínico de excepción o el estado del arte en alguna materia de interés común. Una revisión sistemática, una conferencia reciente exitosa, una nueva guía clínica hecha a nivel local, una carta al editor, conceptos de un profesor visitante, las relaciones internacionales, un trabajo de

investigación clínica y otros, tienen claramente cabida en nuestras líneas.

Mencionaremos de forma especial y comentada, aquellas publicaciones originadas en nuestro seno y que destacan en las revistas de primer nivel, a modo de incentivar este trabajo y el reconocimiento de los pares. En esta ocasión destacamos una publicación originada en el grupo de enfermedades respiratorias, en la principal revista de habla hispana de esta sub especialidad. Del esfuerzo personal, se beneficia toda nuestra comunidad al mejorar sus conocimientos.

El saber y estar al día no ocupan lugar.



## Cursos y Congresos

### Cómo enseñar Medicina Basada en la Evidencia

Dr. Alberto Laporte  
 Dr. Alberto Sabbatino  
 Servicio Anestesia  
 Departamento Pabellones y Esterilización  
 Clínica Alemana de Santiago

Durante la primera semana del mes de julio de este año, dos profesionales de Clínica Alemana de Santiago, asistimos a un interesante y constructivo “workshop”: “**Cómo enseñar Medicina Basada en la Evidencia**”. Este es dictado anualmente por el Departamento de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Mac Master (Ontario, Canadá) que es pionera y líder en esta área.

Definitivamente, una experiencia enriquecedora y motivadora que decidimos compartir con ustedes.

Mucho es lo que invertimos anualmente, los médicos de Clínica Alemana, en actualizar nuestros conocimientos como forma de **Educación Médica Continua**, en el

convencimiento de que el estar mejor preparados y ser mejores en cada una de nuestras áreas, es la principal forma en que los médicos contribuimos al proyecto común y al buen nombre de nuestra institución.

Me parece que el adquirir el conocimiento y las destrezas de punta, nos permite fortalecer y sostener las ventajas comparativas, de manera de merecer la preferencia y confianza de nuestros pacientes. Así, este anónimo aporte se reparte a múltiples beneficiarios, a nuestros pacientes (un imperativo ético), a nuestra institución, Clínica Alemana de Santiago-Universidad del Desarrollo, y a nuestros estudiantes de pre y postgrado.



Dr. Alejandro Piscocoy (Perú), Dr. Alberto Laporte y Dr. Alberto Sabbatino (Clínica Alemana de Santiago) y Francisco Sabbatino, en Ontario, Canadá.



Doctores Sabbatino y Laporte con visión de MBE desde un vehículo canadiense.

Probablemente una de las competencias más importantes para un profesional es su capacidad de cambio y adaptación a la ingente velocidad de éste. Los cambios en medicina, por otro lado, son sugeridos principalmente sobre la base de los resultados reportados de la investigación básica y clínica en los diversos “journals” de las respectivas especialidades. Sin embargo, frente a la inmensa cantidad de publicaciones de todo tipo que sugieren cambios en terapias, formas de diagnóstico o incorporación de nuevas herramientas tecnológicas, se requiere cada vez más de métodos de análisis crítico de dicha información, que permitan además orientar de forma más estandarizada a los que optan por incursionar en la generación misma del conocimiento a través de la investigación médica.

La Medicina Basada en la Evidencia (MBE), con su metodología universalmente aceptada, ha llegado a ser la herramienta más importante para lograr analizar y diseñar estudios que nos permitan acercarnos más adecuadamente a la verdad del conocimiento y con ello hacer de la medicina una disciplina más exacta, permitiendo unificar criterios en guías clínicas y recomendaciones de tratamiento.

Bien pues, esta experiencia que definitivamente recomendamos, consiste en un “workshop” de inmersión durante una semana, con metodología de enseñanza novedosa, sobre el cómo enseñar MBE en la práctica clínica. El taller, de bastante exigencia y con alumnos de

diferentes países, se desarrolla sobre la base de conferencias magistrales, presentaciones y fundamentalmente sobre la base del trabajo de pequeños grupos, con tutores de amplia experiencia. Para nuestra fortuna contamos con docentes de extraordinaria calidad, y fuimos asignados a un grupo que desarrolló íntegramente el trabajo en idioma español. Nuestros tutores fueron profesionales chilenos, que después de haber sido formados en Epidemiología y Medicina Basada en Evidencia en McMaster, son invitados cada año, por la universidad para tutorear este excelente “workshop”. Ente ellos se cuentan las doctoras Luz María Letelier y Lorena Cifuentes, del departamento de epidemiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, y el doctor Ignacio Neumann de la misma institución, quién se encuentra actualmente en Mac Master realizando un magíster en el tema. También como tutora tuvimos a nuestra Bibliotecaria de Clínica Alemana, Cecilia Pacheco, de quién estamos muy agradecidos por su preocupación, ayuda y excelente profesionalismo, que nos permitió adentrarnos en el complejo tema de la selección y adquisición de la información.

El viaje resultó un agrado y definitivamente un aporte.

Con mi amigo y compañero de servicio, Alberto Sabbatino, nos hemos propuesto una serie de proyectos relativos a la difusión del tema MBE al interior de nuestro servicio. Por lo pronto, hicimos un rediseño de nuestras reuniones bibliográficas, sobre la base de lo aprendido y nos planteamos una serie de presentaciones en las reuniones clínicas semanales de nuestro Servicio. Junto a esto, nos proponemos implementar un curso de “Train The Trainers” (TTT) para anestesiólogos, que aborda entre otros temas: metodología docente, cómo enseñar una habilidad, búsqueda de información médica y MBE. Lo anterior como etapa previa a entrar de lleno, esperamos, en la investigación clínica, a la que vemos como una actividad más cercana, factible y fructífera para nuestra institución y nosotros mismos.

Y todo esto a raíz de la motivación que brinda el haber sido por una semana alumno de Mac Master.

# Farmacología

## Rifaximina

Marcial Cariqueo  
Químico Farmacéutico  
Clínica Alemana de Santiago

La rifaximina es un antibiótico bactericida semisintético derivado de la rifamicina y es un análogo estructural de la rifampicina. La rifaximina, al igual que las demás rifamicinas, ejerce su actividad antibiótica al unirse a la subunidad beta de la RNA Polimerasa DNA dependiente, provocando la inhibición de la síntesis del RNA bacteriano.

Rifaximina es activo frente a microorganismos Gram positivos, Gram Negativos y algunos protozoos.

Este medicamento tiene dos indicaciones aprobadas. Originalmente el fármaco fue aprobado por la FDA en mayo del 2004, para el manejo de la diarrea del viajero asociada a infección por *Escherichia Coli* no invasiva en pacientes mayores de 12 años. Por otro lado, en marzo del 2010 se aprobó su uso para el tratamiento de la Encefalopatía Hepática o Portal (EH) en pacientes mayores de 18 años con daño hepático asociado.

En el tratamiento de la diarrea del viajero, la dosis indicada es de 200 mg tres veces al día por tres días. En los estudios clínicos, esta terapia ha demostrado ser tan efectiva como ciprofloxacino o cotrimoxazol y con un acortamiento del tiempo de diarrea. Rifaximina no ha mostrado efectividad en cuadros febriles asociados a hemorragia intestinal, por lo que en estos casos se recomienda evaluar otro agente antibacteriano.

La profilaxis de la diarrea del viajero ha sido evaluada en dosis de 200 mg una, dos y tres veces al día, evidenciando una disminución de la incidencia de diarrea de viajero de un 12%, 19% y 13% respectivamente. Esta indicación aún no tiene una amplia aceptación, por el riesgo de desarrollar resistencia bacteriana.

También se ha evidenciado efectividad de rifaximina 550 mg dos veces al día en el tratamiento de encefalopatía hepática. La baja absorción del fármaco, sumada a una mayor efectividad, permiten utilizar tratamientos largos con rifaximina disminuyendo el riesgo de eventos adversos sistémicos en los pacientes.

Se ha estudiado el uso de rifaximina en el tratamiento de *Clostridium difficile*, Síndrome de Intestino Irritable y del Síndrome de Intestino Corto. También hay algunas sugerencias en el tratamiento de la diverticulitis y sobrecrecimiento bacteriano. Sin embargo, la evidencia disponible no ha permitido aprobar el uso en estos casos aunque existen estudios que muestra efectividad en este tipo de patologías.

Se han detectado mecanismos de resistencia asociados a alteraciones cromosomales de la RNA polimerasa DNA dependiente. Las tasas de resistencia para *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium* y *Enterobacterias* van en un rango del 30% al 90% para tratamientos entre 3 a 5 días. No obstante, esa resistencia tiende a desaparecer a las semanas después de la suspensión del medicamento.

Los microorganismos más susceptibles a desarrollar resistencia son los cocos gram-positivos aeróbicos. Por otro lado, organismos gram-negativos, como *E.Coli* no han demostrado desarrollo de resistencia después de terapias con rifaximina de 3 a 5 días.

Una característica importante de este fármaco es su baja solubilidad en agua y mínima permeabilidad intestinal (<0.01% de la dosis es detectable en el plasma), razón por la que su absorción sistémica es baja y actúa directamente sobre el tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral. Esto permite no sólo disminuir la carga bacteriana presente, sino además se obtiene



una reducción de la producción y absorción de toxinas bacterianas a nivel intestinal, permitiendo con ello eventos adversos sistémicos similares al placebo.

Un estudio en 18 pacientes sanos determinó que las concentraciones plasmáticas de este fármaco eran bajas y muy variables, por lo que era inutilizable en infecciones de carácter sistémico. También se observó que después de 4 horas rifaximina era mínimamente detectable en la sangre e indetectable luego de 8 horas.

Al comparar la farmacocinética de pacientes sanos con grupos de pacientes clasificados según Child-Plug (A, B y C) se observó una AUC (Area Under Curve o área bajo la curva) hasta 20 veces superior en pacientes con historial de cirrosis previa. Sin embargo, no existen guías de ajuste de dosis para pacientes con este tipo de patología.

Al igual que rifampicina, rifaximina tiene la capacidad de inducir el Citocromo P450, específicamente el CYP3A4, lo que ha quedado demostrado en estudios in vitro. Sin embargo el hecho de no alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas hace que este efecto no sea de importancia clínica.

Se han publicado dos estudios abiertos en que los pacientes, sin alteraciones hepáticas, a quienes se administraban medicamentos que son sustrato del CYP3A4 (Etinilestradiol, Midazolam) concomitantes a rifaximina no presentaron alteraciones en la farmacocinética de dicho medicamentos. Cabe destacar que aún faltan mayores estudios de interacciones farmacológicas en pacientes con falla hepática para determinar si existe algún tipo de alteración farmacocinética en medicamentos relacionados con el CYP3A4.

También se ha demostrado in vitro que rifaximina es sustrato de la Glicoproteína-P, enzima presente en varios tipos celulares incluyendo las células intestinales, donde impide la entrada de fármacos a la célula. Pero aún faltan estudios que demuestren si la co-administración de medicamentos inhibidores de esta proteína tiene alguna consecuencia clínicamente significativa.

La tolerabilidad de rifaximina varía según la dosis administrada y según la patología tratada. En un estudio donde se evaluó a pacientes con encefalopatía portal,

los eventos adversos han sido similares al placebo. Dentro de los eventos adversos se destaca la incidencia de ascitis (11.4% rifaximina vs. 3.4 % placebo), mareos (12.9% rifaximina vs. 8.2 placebo), edema periférico (15% rifaximina v.s 8.2% placebo) y anemia (7.9% rifaximina vs. 3.8% placebo), entre otros.

En otros estudios, los eventos que han llevado a la discontinuación de la terapia son distensión abdominal y dolor de pecho, siendo reacciones observables en una frecuencia menor al 10%. Reacciones como dolor de cabeza y flatulencia han sido reportadas en una frecuencia de un 12%, pero no ha sido necesario discontinuar la terapia.

En condiciones especiales como insuficiencia hepática o renal, no existen recomendaciones que entreguen pautas de dosificación debido a la carencia de este tipo de estudios.

En el caso del uso en pacientes embarazadas, se ha definido el fármaco como Categoría C. Es decir, no existen estudios que demuestren su uso seguro en esta población. La administración de este fármaco durante la lactancia no se recomienda, a pesar de que se desconoce si la rifaximina se excreta en la leche humana.

Xifaxan® es el nombre comercial de la primera formulación de rifaximina, que fue aprobada el 2004 y de la que se han obtenidos los datos antes descritos. Este principio activo fue introducido en nuestro país el año 2011 y es distribuido por el laboratorio Andromaco como el producto Normix®, comprimidos recubiertos de 200 mg y la indicación registrada en el ISP es para el tratamiento de pacientes con diarrea del viajero.

## Conclusión

La rifaximina es un antibiótico de amplio espectro no absorbible, cuyas indicaciones aprobadas son para el tratamiento de la diarrea del viajero asociado a infecciones no invasivas y para el tratamiento de la encefalopatía hepática. El uso de este medicamento para el síndrome del intestino corto y en el tratamiento de infección por *Clostridium difficile* aún está en evaluación, pero existe evidencia de efectividad en estos casos. La farmacocinética de este fármaco permite que sea seguro para el paciente y con bajo riesgo de efectos adversos a nivel sistémico, en comparación con otros tratamientos aprobados para estas patologías.



## Referencias

1. Scarpiognato C. Pelosini I. experimental and Clinical Pharmacology of rifaximina gastrointestinal selective antibiotic, Digestion. 2006;73:13-27
  2. Descombe JJ, Duborg D. Pharmacokinetics study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int J Clinical Pharmacol Res. 1994;16:51-56
  3. Rivkin A. Gim S. Rifaximin: New Therapeutic Indication and Future Direction. Clinical Therapeutics. 2011;33(7):812-827
  4. Gayle W. Wellington. Rifaximin: A review of its Use in the management of Traveller's Diarrhoea. Drugs 2005; 65(12): 1697-1713.
  5. Phongsamran P. Jiwon W. Pharmacotherapy for Hepatic Encephalopathy. Drugs 2010; 70(9): 1131 - 1148.
-

## Guías y Protocolos

### Recomendaciones sobre Uso de Inhibidores de Bomba de Protones (IBP) en el Paciente Hospitalizado Protocolo Clínica Alemana - Santiago

Dr. Antonio Rollan  
Dra. Jaquelina Gobelet  
Unidad de Gastroenterología  
Departamento Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago

Los IBP actúan inhibiendo marcadamente la secreción de ácido gástrico, mediante el bloqueo de la H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa en la célula parietal del estómago. Existen diversas moléculas disponibles, las que presentan claras diferencias farmacocinéticas y moderadas diferencias farmacodinámicas. Sin embargo, para todas las indicaciones actualmente aceptadas de IBP no hay evidencia concluyente que sugiera la existencia de diferencias clínicas relevantes entre las diferentes moléculas disponibles.

#### Recomendación N° 1:

Todas las moléculas de IBP disponibles en el mercado son clínicamente comparables cuando se usan en dosis equivalentes. La elección de una u otra puede fundamentarse en aspectos tales como la disponibilidad, el costo o la infrecuente ocurrencia de efectos colaterales (como diarrea, constipación o cefalea) que pudieran resolverse al utilizar otra de las moléculas disponibles.

Evidencia Tipo I; Recomendación A (ver Apéndice)

Respecto a diferencias entre genéricos y marcas de una misma molécula, no existe información objetiva confiable para comprobar o descartar eventuales diferencias, dado que en nuestro país no existe una reglamentación que obligue a demostrar bioequivalencia al introducir un genérico al mercado. Resulta razonable sugerir que nuestra farmacia debiera ofrecer sólo medicamentos de marca o con estudios de bioequivalencia reconocidos.

Las indicaciones de IBP han sido revisadas en múltiples

guías clínicas, la mayor parte de las cuales concuerdan en las siguientes:

- Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (RGE) (con o sin esofagitis)
- Hemorragia Digestiva Alta (HDA) activa
- Coadyuvante en el tratamiento de erradicación de *H. pylori*
- Gastropatía erosiva
- Gastropatía por AINEs sintomática
- Dispepsia No Investigada
- Dispepsia Funcional
- Prevención de Dispepsia por AINEs crónicos
- Prevención de Úlceras por AINEs **en pacientes de alto riesgo**
- Prevención de Úlceras de Estrés (Stress Related Mucosal Disease; SRMD) **en pacientes de alto riesgo**

Varios estudios muestran que entre 20 y 30% de los pacientes que ingresan a un hospital están recibiendo IBP y que, típicamente, esta indicación es injustificada en más de la mitad de los casos.

#### Recomendación N° 2:

Debe preguntarse por el consumo de IBP en todo paciente ingresado a CAS y, de estar presente, debe evaluarse si la indicación es apropiada. Si el paciente no pertenece a alguna de las categorías descritas en la tabla precedente, debe considerarse la suspensión del fármaco.

Evidencia Tipo II; Recomendación B

En el paciente hospitalizado, las dos indicaciones más frecuentes para iniciar terapia con IBP son la terapia coadyuvante en pacientes con HDA y la prevención de úlceras de estrés (stress related mucosal disease; SRMD).

En pacientes con HDA y estigmas de alto riesgo en una endoscopia digestiva, la terapia con IBP iv en altas dosis (bolo de 80 mg y luego infusión continua a 8mg/h), iniciada luego de terapia endoscópica hemostática, disminuye la recurrencia hemorrágica, la indicación de cirugía de urgencia y la mortalidad (Leontadis 2007). El comenzar la terapia antes de la endoscopia disminuye la frecuencia de estigmas de alto riesgo en la endoscopia posterior, aunque no modifica la necesidad de transfusiones, cirugía de urgencia o la mortalidad.

Esta evidencia posicionó a la terapia con IBP iv en altas dosis como terapia estándar en el manejo de la HDA, tanto antes como especialmente después de terapia endoscópica. Sin embargo, evidencia reciente permite discutir esta conducta.

Todos los IBP tienen una excelente biodisponibilidad cuando se administran por vía oral. Un estudio reciente muy bien diseñado (Gastroenterology 2008;134:1836), demuestra que, en pacientes con HDA, después de 1,5 horas de administrar lansoprazol por vía oral o iv en dosis comparables el nivel de bloqueo ácido es similar. Un pH gástrico de 6 (objetivo en este grupo de pacientes), se obtuvo en promedio 1 hora antes al utilizar la vía iv comparado con la vía oral.

La evidencia clínica confirma lo sugerido por los estudios fisiológicos: los IBP por vía oral y en bolos en dosis estándar (equivalente a 20-40 mg de omeprazol/día) son tan efectivos como en dosis altas o por vía iv para disminuir el riesgo de recurrencia en pacientes con HDA (Leontadis 2007; Wang 2010).

### Recomendación N° 3:

Siempre que sea posible, la administración de IBP debe realizarse por vía oral o enteral. La vía intravenosa sólo está justificada en pacientes con indicación de régimen cero por boca, como puede ser en las 12 horas siguientes a una endoscopia terapéutica o que haya demostrado una lesión con estigmas de alto riesgo.

Nivel de Evidencia I; Recomendación A

### Recomendación N° 4:

En pacientes hospitalizados por HDA la terapia con dosis estándar en bolos iv o por vía oral (equivalente a 20-40 mg de omeprazol cada 12 horas) es tan efectiva como en altas dosis para disminuir la recurrencia hemorrágica a corto plazo. La terapia puede iniciarse antes de la endoscopia, aunque esto no modifica sustancialmente el pronóstico.

Nivel de evidencia I; Recomendación A

La indicación de IBP para prevenir SRMD es la indicación más frecuente y la menos justificada en pacientes hospitalizados.

El riesgo de hemorragia digestiva (HD) por úlceras de estrés (SRMD) en el preoperatorio o postoperatorio de pacientes sin otros factores de riesgo y en la evolución de múltiples patologías médicas, como pancreatitis aguda, diverticulitis, pielonefritis, enteritis y una larga lista de condiciones en la que habitualmente se indican IBP preventivos, es virtualmente nula. La justificada reputación de seguridad de los IBP y la aparente ausencia de riesgo significativo contribuye a facilitar su indicación, aún en ausencia de beneficio demostrado. Sin embargo, evidencia reciente sugiere que los IBP, al disminuir la barrera defensiva que supone el ácido gástrico, aumentan la probabilidad de infección por *Clostridium difficile* (CD) y, especialmente, el riesgo de recurrencia de esta infección en pacientes hospitalizados, un problema de gravedad y frecuencia creciente en todo el mundo.

Dado el frecuente uso de antibióticos en pacientes con patologías como las señaladas, el riesgo de una colitis por CD es mucho mayor que el de una hemorragia digestiva por úlcera de estrés.

Los pacientes con riesgo de HD por SRMD se concentran en aquellos que requieren hospitalización en UCI. Los grupos de riesgo específicos son los siguientes:

- Ventilación mecánica prolongada (> de 48 h)
- Coagulopatía evidente (espontánea o inducida por medicamentos)
- Sepsis

- Falla orgánica múltiple
- Post operatorio neuroquirúrgico
- Shock de cualquier origen
- Politraumatizado
- Tetraplejía
- Quemadura extensa (>30% superficie corporal)
- Hospitalización prolongada en UCI (> 1 semana)
- Corticoides en dosis altas

## Recomendación N° 5:

Los pacientes hospitalizados en UCI, con alguna de las condiciones señaladas en la lista precedente tienen indicación de iniciar terapia con IBP con el objeto de prevenir la ocurrencia de HD por úlceras de estrés.

Nivel de Evidencia II; Recomendación B

## Recomendación N° 6:

La prevención de úlceras de estrés con IBP debe realizarse mediante una dosis diaria estándar (equivalente a 20 mg de omeprazol), por vía oral o enteral. El uso de IBP intravenoso está justificado sólo si existe indicación fundamentada de régimen cero por boca.

Nivel de Evidencia II; Recomendación BB

Las úlceras asociadas a AINEs también pueden ser causa de hemorragia digestiva y perforación en el paciente hospitalizado. En diversas series, hasta el 50% de los pacientes que ingresan al hospital por HDA reconoce el uso previo de AINEs o aspirina. Los factores de riesgo más claramente identificados son:

- Antecedentes de HDA o perforación intestinal asociada a AINEs
- Antecedentes de úlcera péptica complicada
- Uso concomitante de AINEs y antiagregantes plaquetarios o corticoides
- Úlcera péptica activa en tratamiento

## Recomendación N° 7:

Los pacientes con factores de riesgo como los descritos previamente, que requieran hospitalización por cualquier patología intercurrente, podrán recibir terapia con IBP para prevenir el riesgo de complicación ulcerosa (HDA), particularmente si requieren AINEs. La profilaxis puede realizarse por vía oral o enteral con dosis estándar (equivalente a 20 mg. de omeprazol al día). El uso iv sólo está justificado transitoriamente si existe indicación fundamentada de régimen cero.

Nivel de Evidencia II; Recomendación B

Con frecuencia se postula la participación del ácido gástrico en la patogenia del dolor abdominal alto en pacientes que consultan al Servicio de Urgencia. Una vez descartada la patología quirúrgica, y con el diagnóstico de RGE sintomático, Dispepsia alimentaria, “Gastritis (¿?)” o aún “Dolor abdominal alto”, se indican IBP ev, con el objetivo de aliviar el dolor. No existe evidencia que compruebe la eficacia de los antisecretores en este escenario clínico y es probable que buena parte de su eficacia sea atribuible a un efecto placebo. Sin embargo, dado la farmacología de los IBP, cuya actividad es dependiente de la activación simultánea de la bomba de protones (generalmente por una comida) para potenciar su efecto, no es sorprendente que estudios fisiológicos hayan demostrado que el nivel de bloqueo ácido que se obtiene luego de una dosis única de IBP en ayunas es menor y se obtiene más lentamente que el obtenido mediante una dosis aislada de bloqueadores H<sub>2</sub>, como ranitidina o famotidina, con evidentes ventajas de costo para estos últimos.

## Recomendación N° 8:

Cuando se considere clínicamente indicada la utilización de antisecretores iv para el manejo agudo de dolor abdominal o torácico de causa presumiblemente péptica, debe preferirse el uso de bloqueadores H<sub>2</sub> (famotidina 20 mg iv o ranitidina 50 mg iv) sobre IBP

Evidencia tipo III; Recomendación C



## Apéndice: Niveles de Evidencia y Recomendación

| Nivel de Evidencia | Descripción  |
|--------------------|--|
| <b>Tipo I</b>      | Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado randomizado bien diseñado o una revisión sistemática de estudios clínicos randomizados.   |
| <b>Tipo II</b>     | II-1 Evidencia obtenida de estudios controlados prospectivos sin randomización.<br>II-2 Evidencia obtenida de estudios observacionales de tipo cohorte o casos y controles, idealmente de varios centros.<br>II-3 Evidencia obtenida de series de casos.     |
| <b>Tipo III</b>    | Opinión de autoridades en el tema basados en la experiencia, comités de expertos, reporte de casos, estudios fisiopatológicos o de ciencia básica.   |
| Recomendación      | Significado  |
| <b>A</b>           | Se recomienda fuertemente la intervención o servicio indicado. Esta recomendación se sustenta en evidencia de alta calidad, con beneficio categórico que supera los riesgos.   |
| <b>B</b>           | Se recomienda el uso clínico rutinario de la intervención o servicio indicado. La recomendación se sustenta en evidencia de calidad moderada, con beneficio que supera los riesgos.  |
| <b>C</b>           | No se recomienda ni a favor ni en contra de la intervención o servicio. No se realiza una recomendación categórica dado que la evidencia, de calidad al menos moderada, no muestra una relación riesgo/beneficio satisfactoria. Se debe decidir caso a caso. |
| <b>D</b>           | Se recomienda en contra de la intervención o servicio. La recomendación se sustenta en evidencia de calidad al menos moderada que no muestra beneficio o que el riesgo o daño supera los beneficios de la intervención.                                      |
| <b>E</b>           | Se concluye que la evidencia es insuficiente, ya sea por estudios de baja calidad, resultados heterogéneos, o el balance riesgo/beneficio no puede ser determinado.  |

## Bibliografía

### Recomendación Nro 1 y 2.

1. Lind T, et al. Esomeprazole provides improved acid control vs omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:861.

2. Kahrilas PJ et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: A randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1249.

3. Richter JE et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656.

4. Dammann HG et al. Pantoprazole versus omeprazole: Influence on meal-stimulated gastric acid secretion. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1277.

5. Hartmann M et al. Twenty-four-hour intragastric pH profiles and pharmacokinetics following single and repeated oral administration of the proton pump inhibitors pantoprazole in comparison to omeprazole. *Alimen Pharmacol Ther* 1996;10:359.

6. Bruley des Varannes S et al. Comparison of lansoprazole with omeprazole on 24-hour intragastric pH acid secretion and serum gastrin in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:309.

7. Mee AS et al. Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: A comparison of lansoprazole and omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:757.

8. Hatlebakk JG et al. Lansoprazole versus omeprazole in short-term treatment of reflux oesophagitis: Results of a Scandinavian multicentre trial. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:224.

9. Mulder CJ et al. Lansoprazole 30 mg vs omeprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis grade II, III and IVa (a Dutch multicentre trial). Dutch Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1101.

10. Castell DO et al. Esomeprazole 40 mg compared with lansoprazole 30 mg in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:575.

11. Vakil N et al. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:559.

12. Ip, S et al. Comparative effectiveness of management strategies for gastroesophageal reflux disease. Evidence report/technology assessment No1. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2005.

13. Nicholas J et al. Guidelines for the Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324-2337.

14. Kenneth R et al. Updated Guidelines for Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190.

## Recomendación Nro 3

1. Laine L et al. Intragastric pH with oral vs intravenous bolus plus infusion proton-pump inhibitor therapy in patients with bleeding ulcers *Gastroenterol* 2008;134:1836.

2. Javid G et al. Comparison of p.o. or i.v. proton pump inhibitors on 72-h intragastric pH in bleeding peptic ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1236.

3. Leontiadis GI et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technology Assessment* 2007;11:nro 51.

4. Tsai JJ et al. Oral or intravenous proton pump inhibitor in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection. *Br J Clinical Pharmacol* 2009;67:326.

## Recomendación Nro 4

1. Wu LC et al. High-dose vs low-dose proton pump inhibitors for upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *WJG* 2010;16:2558.

2. Andriulli A et al. High- versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: a multicentre, randomized study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3011.

3. Wang CH et al. High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2010;170:751.

## Recomendación Nro 5 y 6

1. Cook DJ et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996;275:308.

2. Pongprasobchai S et al. Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: a meta-analysis. *J Med Assoc Thai* 2009;92:632.

3. Lin PC et al. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Clinical Critical Care Med* 2010;38:1197.

4. Patrick S. Yachimski et al. Proton Pump Inhibitors for Prophylaxis of Nosocomial Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. Effect of Standardized Guidelines on Prescribing Practice. *Arch Intern Med*. 2010;170(9):779-783.

### Recomendación en relación a IBP y riesgo de infección por Clostridium difficile:

1. Dial S et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. JAMA 2005;294:2989.
2. Dial S et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. CMAJ 2004;171:33.
3. Asseri M et al. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. Am J Gastroenterol 2008;103:2308.
4. Howell MD et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. Arch Intern Med 2010;170:784.
5. Linsky A et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent Clostridium difficile infection. Arch Intern Med 2010;170:772.

### Recomendación Nro 7

1. Graham DY et al. Ulcer prevention in long-term users off nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Results of a double-blind, randomized, multicenter, active-and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. Arch Intern Med 2002;162:169.
2. Lai KC et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Engl J Med 2002;346:2033.
3. Ekstrom P et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. Scand J Gastroenterol 1996;31:753.
4. Cullen D et al. Primary Gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:135.

---

#### Presentación PDF en:

[www.alemana.cl/contactocientifico/guias\\_26082011.html](http://www.alemana.cl/contactocientifico/guias_26082011.html)

**Anexo al final de esta edición**

## Noticias

### Consumo de Calcio: Más no es mejor

Sobre la base del estudio realizado recientemente en el British Medical Journal <sup>(1)</sup>, así como la totalidad global de la evidencia, parece que incluso para la salud ósea, la ingesta de calcio en forma moderada, es probablemente lo mejor.

Se debería recomendar a las mujeres que traten de obtener de las fuentes dietéticas, la mayor cantidad de calcio posible.

Algunas de las mejores, son los productos lácteos, bajos en grasa, los vegetales de hojas verdes, alimentos enriquecidos como jugos de frutas y cereales. También los tipos de pescado, que incluyen los huesos, como las sardinas y el salmón enlatado.

Es probable, que lo mejor, siempre que sea posible, es leer las etiquetas de los alimentos, para conocer la cantidad de calcio que tiene cada producto alimenticio, antes de consumirlo y recomendar esto a los pacientes.

**Medscape Week in Review**    **MedPulse Newsletter**  
June 30, 2011

#### Referencia

1. Warensjo E, Byberg L, Melhus H, et al. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. *BMJ*. 2011;342:d1473

**Presentación PDF:**

**Artículo completo al final de esta edición**



## Publicaciones CAS-UDD

### “Tratamiento de complicaciones en la vía aérea postrasplante pulmonar”

Dr. Iván Caviedes  
Servicio Enfermedades Respiratorias  
Departamento Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago

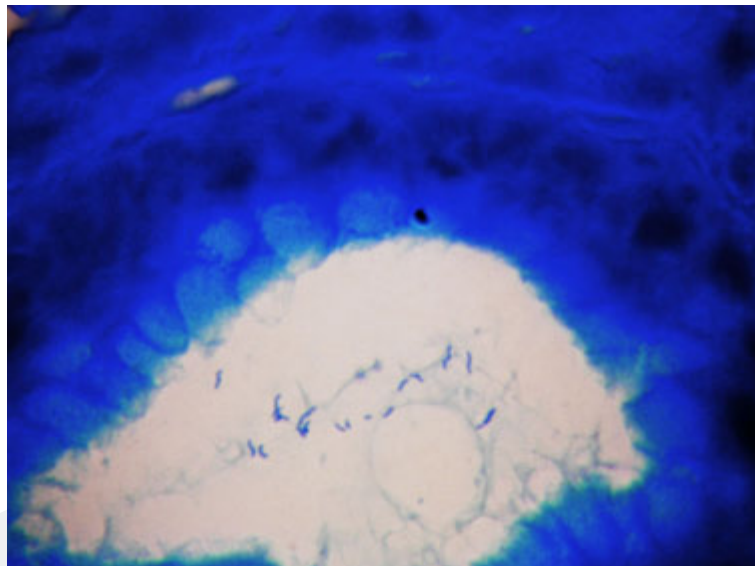
En la principal revista de Enfermedades Respiratorias de habla castellana, Archivos de Bronconeumología, los Dres. Sebastián Fernández-Bussy, Adnan Majid, Iván Caviedes y col., de las Divisiones de Neumología Intervencional Shands, Universidad de Florida, USA, Clínica Alemana de Santiago, Chile, y Beth Israel Deaconess Medical Center, Universidad de Harvard, USA, publicaron “Tratamiento de complicaciones en la vía aérea postrasplante pulmonar”. Se trata de uno de los mayores análisis retrospectivos de este tipo de complicaciones. Durante un periodo de 8 años, se realizó trasplante pulmonar en 223 pacientes, con un total de

345 anastomosis en la vía aérea. En el 20,2% hubo complicaciones, consistentes principalmente en estenosis bronquial y broncomalacia. Todas requirieron de intervención broncoscópica, realizándose un total de 631 procedimientos. En la mayoría de los casos fue necesaria la instalación de stents endobronquiales. La permeabilización de la vía aérea mejoró la condición clínica y funcional. Sobre esta experiencia se propone un esquema de tratamiento de las complicaciones de la vía aérea postrasplante pulmonar. Nuestro grupo participó en la redacción, edición y corrección del trabajo. Arch Bronconeumol 2011; 43: 128 - 133.

## Quiz

En esta sección se presenta una imagen con datos mínimos suficientes. Usted deberá reconocer su significado.

Dr. Iván Roa  
Servicio Anatomía Patológica  
Departamento Laboratorio,  
Banco de Sangre e Histopatología  
Clínica Alemana de Santiago



Muestra tomada de mucosa gástrica antral

Respuesta en:  
[www.alemana.cl/contactocientifico/quiz\\_XXXXXX.html](http://www.alemana.cl/contactocientifico/quiz_XXXXXX.html)

## Temas

### Dieta Mediterránea

Dra. Jennifer Humphreys  
María José Concha, Nutricionista  
Departamento Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago

Desde los años sesenta se ha comunicado que la dieta de los países del sur de Europa proporciona beneficios para la salud, disminuye la enfermedad coronaria, cáncer (mama, colon y recto, próstata), diabetes, enfermedades asociadas al daño oxidativo e incrementa la longevidad y la calidad de vida. (1,2) Una de las características más relevantes de la dieta mediterránea, es su capacidad de disminuir el riesgo cardiovascular, lo que ha sido demostrado por estudios epidemiológicos. (3,4).

La acepción “Dieta Mediterránea” como una sola entidad no es correcta, ya que no existe un tipo único de alimentación en la región mediterránea. Más de 15 países bordean el Mar Mediterráneo y sus hábitos alimentarios, los tipos de alimentos producidos y sus culturas culinarias, varían considerablemente.

El concepto de dieta mediterránea nace del análisis crítico de las dietas, por medio de la selección de los componentes que se asociaban con una mayor expectativa de vida y menor incidencia de enfermedad coronaria, cerebrovasculares y tasas más bajas de cáncer; dado que las tasas de mortalidad por estas enfermedades eran mucho más bajas en Japón y Grecia, que en los Estados Unidos. De esta forma se estableció el patrón dietario que se relacionaba a la menor tasa de enfermedades crónicas, especialmente las cardiovasculares. Este patrón dietario es uno pobre en carnes rojas y rico en frutas, legumbres y pescado. Las saludables características de la dieta de los griegos, especialmente la de los cretenses, movieron a Keys (5), director del estudio, a calificar esta dieta como mediterránea. De esta forma, el término genérico dieta mediterránea se usa, en la práctica, para referirse a patrones dietarios similares a los de Grecia y Creta a principios de los años 60.

Actualmente se reconocen 5 zonas en el mundo en las que se observa tanto una agricultura como un clima mediterráneo, los que se caracterizan por variaciones de temperatura moderadas, inviernos húmedos y veranos secos. Estos territorios son: la ribera del mar Mediterráneo, California central, la región de la ciudad del Cabo en Sudáfrica, el suroeste de Australia y Chile central (entre La Serena y Chillán) (6,7).

La dieta mediterránea se caracteriza por ser baja en grasas saturadas y alta en monoinsaturadas, balanceada en ácidos grasos poliinsaturados (omega 6 y omega 3), rica en hidratos de carbono complejos y rica en fibras, lo que se traduce en un consumo relativamente alto de pescado y carnes blancas, cereales y leguminosas, frutas y verduras, aceite de oliva como principal fuente de grasa, una cantidad baja de carnes rojas y vino, consumido con moderación (1-2 copas/día) (8). Es a esta dieta, a la que se le reconocen efectos beneficiosos en varios aspectos (Tabla 1) (9). En las lipoproteínas séricas, disminuye el colesterol total, el colesterol de baja densidad (c-LDL) y aumenta el colesterol de alta densidad (c-HDL). Incrementa la capacidad antioxidante del organismo, eleva los niveles de vitamina C, E, betacaroteno y los polifenoles. Reduce los niveles de presión arterial, lo que puede deberse a que la dieta mediterránea tiene un aporte moderado de sodio y es abundante en potasio y fibra. En el sistema de detoxificación hepático, aumentan varias de sus reacciones, entre las que destacan aquellas que reducen el riesgo de cáncer de mama relacionado a estrógenos. Además, se disminuye el riesgo de trombosis y se protege la reactividad de las arterias (dilatación). En el sistema inmune promueve un equilibrio de los mecanismos de defensa del individuo y disminuye las reacciones inflamatorias.

**Tabla 1**  
**Alimentos característicos de dieta mediterránea, sus propiedades y beneficios**

| ALIMENTO  | NUTRIENTE   | EFEECTO   |
|---|---|---|
| Vino Tinto  | Flavonoides<br>Polifenoles, etanol  | Antioxidante<br>Inhibe oxidación c-LDL  |
| Pescado   | AGP w-3   | Antiagregación Plaquetaria<br>Disminuye TG  |
| Aceite Oliva                                      | AGM<br>Compuestos fenólicos<br>Vitamina E   | Disminuye c-LDL<br>Antioxidante<br>Antioxidante   |
| Cereales enteros, frutas,<br>verduras y legumbres | Fibra Alimentaria<br><br>Esteroles vegetales<br>Vit C, carotenoides<br>Flavonoides, tioles (ajo),<br>esteroles (legumbres)<br>Acido fólico<br>Potasio | Disminuye tiempo tránsito intestinal<br>y c-LDL (fibra soluble)<br>Disminuye c-total, c-LDL y TG<br>Antioxidantes<br>Disminuye c-LDL<br><br>Disminuye homocisteína plasmática<br>Disminuye presión arterial |
| Frutos secos                                      | AGP w-3<br>AGP w-6<br>AGM<br>Vit. E   | Antiagregación plaquetaria, disminuye TG<br>Disminuye c-LDL<br>Disminuye c-LDL<br>Antioxidante  |

AGM: ácidos grasos monoinsaturados; AGP: ácidos grasos poliinsaturados; c-total: colesterol total; c-LDL: colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad); TG: triglicéridos

La primera evidencia que demostró que la dieta mediterránea tiene beneficios para la salud, fue en el estudio de Lorigeril y colaboradores (10), el Lyon Diet Heart Study. En este se estudiaron a 605 pacientes que habían sufrido un infarto al miocardio. Estos fueron escogidos al azar para recibir una dieta de estilo mediterráneo o una control a base de la dieta Step 1 de la American Heart Association. Esta última consiste en un consumo de un 30% de las calorías totales en grasas, de las cuales un 10% son saturadas, un 10% monoinsaturadas y un 10% poliinsaturadas, con un consumo menor a 300 mg de colesterol por día (11). Luego de un seguimiento de 27 meses, la tasa de eventos coronarios del grupo con dieta mediterránea se redujo en un 73% (95% IC 0,12 - 0,59,  $p=0,001$ ), y la mortalidad total de este mismo grupo se redujo en un 70% (95% IC 0,11 - 0,82,  $p=0,02$ ).

Basado en este y otros antecedentes, la dieta mediterránea es considerada un modelo de dieta saludable. En los años

60 Keys y colaboradores realizaron un estudio epidemiológico denominado Estudio de los Siete Países, para investigar los hábitos alimentarios de Estados Unidos, Japón, Finlandia, Holanda, la antigua Yugoslavia, Italia y Grecia. La investigación se centró en la dieta y no consideró diferencias genéticas ni de estilos de vida de las distintas poblaciones. Los habitantes de Grecia, especialmente los de Creta, tenían la menor tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular y la mayor expectativa de vida en comparación con Finlandia, que estaba en el otro extremo, y Estados Unidos que estaba en una posición intermedia. La población japonesa también tenía una baja tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular, muy similar a la de los griegos (12). Al analizar las dietas de cada una de las poblaciones, se encontró que la cantidad de grasa que se consumía tanto en Estados Unidos como en Grecia era moderada, mientras que en Japón era muy baja. La diferencia estaba en el tipo de grasa, más que en la cantidad consumida. En Estados Unidos se ingerían



principalmente grasas saturadas; en cambio, en los países mediterráneos, monoinsaturadas, como el aceite de oliva.

Dada la evidencia disponible, se ha postulado a la dieta mediterránea como un modelo de alimentación saludable (13). Sin embargo, la dieta actual de los países mediterráneos se ha visto modificada por diferentes factores, entre los que destacan la mejora de las vías de comunicación, las técnicas de conservación alimentaria y la incorporación de la mujer al mercado laboral, lo que ha supuesto un cambio tanto en la elección de los alimentos como en la forma de elaborarlos (14). Este cambio se conoce hoy en día como adquisición de una dieta occidental, representada por la dieta de Estados Unidos de los años 70: rica en grasas saturadas, ácidos grasos poliinsaturados omega 6 y ácidos grasos trans, provenientes de la hidrogenación. Además, es alta en hidratos de carbono refinados y pobre en antioxidantes y fibra, lo que se traduce en la dieta con abundantes carnes rojas, leche entera, mantequilla y/o margarina preparada de aceites vegetales, con un consumo importante de azúcares simples, baja en legumbres, frutas y verduras. La población que consume este tipo de dietas, tiene una alta incidencia de enfermedades crónicas.

Hoy en día, los sistemas de salud a nivel mundial están muy preocupados por la tasa incremental de enfermedades crónicas no transmisibles. Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de las causas de muerte en todos los países desarrollados y han emergido como un importante problema de salud pública en las naciones en vías de desarrollo. Es por eso que se piensa que la alimentación mediterránea pudiese ser una herramienta útil para proteger la salud, promover una alimentación saludable y prevenir el síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

El Síndrome Metabólico, es un conjunto de signos. La definición más utilizada del Síndrome es la de NCEP ATP III (National Cholesterol Education Programs Adult Treatment, Panel III) (15), que se caracteriza por tener 3 o más de los siguientes componentes; obesidad abdominal (circunferencia de cintura > 102 cm en hombre o > 88 cm en mujeres), hipertensión arterial (presión arterial >135 / >85 o en tratamiento farmacológico), glicemia alterada (glicemia >100mg/dl o en tratamiento farmacológico), triglicéridos elevados (triglicéridos >150

mg/dl o en tratamiento farmacológico) y colesterol HDL bajo (c-HDL < 40mg/dl en hombres o < 50mg/dl en mujeres o en tratamiento farmacológico). Este síndrome se asocia a mayor riesgo cardiovascular y de diabetes. Cada uno de los componentes del Síndrome Metabólico por separado incrementa el riesgo de diabetes, enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas. Sin embargo la suma de componentes se asocia a un aumento del riesgo por encima del incurrido por cada uno de ellos en forma individual.

La dieta mediterránea tiene efectos positivos sobre el Síndrome Metabólico, por lo que pudiese ser utilizada como una estrategia para prevenirlo o tratarlo. Algunos estudios demuestran una asociación inversa entre dieta mediterránea y la disminución en la prevalencia e incidencia de enfermedades crónicas, principalmente cardiovasculares. Sin embargo, algunos ensayos clínicos han fracasado en mostrar la mejoría mencionada, siendo la razón principal de eso la gran dificultad para modificar la dieta, lo que no sólo depende de la colaboración de los individuos, sino que también del apoyo del ambiente en que vive y el acceso a los alimentos y a la forma en que éstos deben ser preparados, para coincidir con los patrones de una dieta mediterránea. Una reciente revisión de la literatura mostró que la mayoría de estos estudios arrojan beneficios claros en la mejoría del perfil lipídico, la capacidad antioxidante, la función endotelial, una disminución de la prevalencia de síndrome metabólico, de insulino-resistencia y la reducción del riesgo de infarto al miocardio fatal (16). El estudio de salud en envejecimiento (The Health Ageing; a Longitudinal Study in Europe; HALE), (17) estudió el conjunto de los patrones alimentarios y factores de estilo de vida (tabaco, alcohol, actividad física) y su relación con la mortalidad de enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular en general y cáncer. El objetivo fue determinar la mortalidad a 10 años por todas las causas. Los resultados muestran que una adherencia a dieta mediterránea, más el uso de alcohol en forma moderada y sin uso de tabaco, se asocian a un menor riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular en general y cáncer. El estudio prospectivo EPIC (the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Study), (18) demostró que la adherencia a la dieta mediterránea se asoció inversamente tanto con la presión sistólica como diastólica. Estudios observacionales, entre ellos el dirigido por Zhang et al,

(19) realizado en 36 países, mostró que el consumo de pescado se asoció con una disminución en el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria. Mizushima et al. (20) realizaron un estudio en japoneses que demostró que el efecto benéfico del consumo de pescado en reducción de factores de riesgo cardiovasculares (obesidad, hipertensión), fue dosis-respuesta relacionado. El poder de una dieta mediterránea para mejorar el perfil lipídico fue demostrado en un estudio intervencional efectuado en Chile por Urquiaga y cols (21). En éste, se evaluó el efecto de la dieta mediterránea y la dieta occidental, con o sin la suplementación de vino tinto. El grupo que consumió dieta occidental tuvo niveles más bajos de ácidos grasos monoinsaturados ( $p < 0,001$ ) y omega 3, y niveles mayores de ácidos grasos poliinsaturados omega 6 ( $p < 0,001$ ), en comparación al grupo que consumió dieta mediterránea. Es decir una dieta mediterránea modificó el perfil de ácidos grasos.

Otro estudio intervencional prospectivo de mismo grupo (22), mostró que la dieta mediterránea más el consumo moderado de vino tinto (240 ml/día) tuvo un efecto beneficioso adicional en reducir factores de riesgo cardiovascular, tales como el fibrinógeno plasmático ( $p < 0,001$ ) y el factor VIIc ( $p < 0,05$ ) y aumentar el antígeno activador tisular del plasminógeno ( $p < 0,01$ ) y el inhibidor activador del plasminógeno-1 antígeno ( $p < 0,0003$ ). Otros estudios han sugerido que los ácidos grasos omega 3 tendrían efecto antiaterogénico, antiagregante plaquetario, antiarrítmico, vasodilatador y reductor de la síntesis y secreción hepática de las VLDL (23). En un reciente estudio controlado randomizado dirigido por Shai (24), se asignó a una población de 322 sujetos con obesidad moderada a 3 tipos de dietas diferentes: hipocalórica baja en grasas, mediterránea hipocalórica o baja en hidratos de carbono sin restricción calórica. La adherencia fue de un 95,4% en el primer año y un 84,6% a 2 años de seguimiento. La baja de peso en los pacientes que completaron la intervención fue de 3,3 kg en la dieta baja en grasas, 4,6 kg para la dieta mediterránea y 5,5 kg en la dieta baja en hidratos de carbono ( $p < 0,001$  para la interacción entre el grupo de dieta y tiempo). La reducción de colesterol LDL fue de un 20% en la dieta baja en hidratos de carbono y un 12% en la baja en grasas. De los pacientes que presentaban diabetes, el cambio en la glicemia de ayuno fue más favorable en quienes consumieron dieta mediterránea versus una dieta baja en grasas ( $p < 0,001$ ). Es decir la dieta mediterránea y la baja en hidratos de carbono fue más efectiva que una dieta baja en grasas totales.

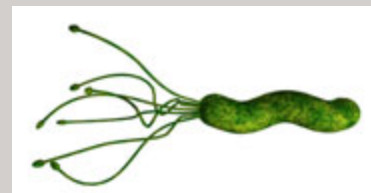
## Referencias

1. Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history and lifestyle. *Nutrition Reviews* 1997;55:383-9.
2. Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece?. The scientific evidence. *J Nutr* 2001;131:3065S-73S.
3. Keys A. Coronary Heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41:1-211.
4. Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1321S-1323S.
5. Frank B Hu. The Mediterranean Diet and Mortality Olive Oil and Beyond. *N Eng J Med* 348;26:2595-96.
6. Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (Suppl.6):1321S-3S.
7. Groves RH: in Groves RH, di Castri F: Biogeography of Mediterranean invasions. Cambridge University Press, 1992.
8. Simopolus AP: The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The Scientific Evidence. *J Nutr* 2001; 131:3065S-3073S.
9. Andrea Valenzuela B., Antonio Arteaga Ll., Jaime Rozowski N. Rol de la dieta mediterránea en la prevalencia del síndrome metabólico. *Rev Chil Nutr* 2007;34.
10. de Lorgeril M, Renaud S, Memell N, et al. Mediterranean alpha linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-9.
11. HN Ginsberg, SL Barr, A Gilbert, W Karmally, R Deckelbaum, K Kaplan, R Ramakrishnan, S Holleran, and RB Dell. Reduction of plasma cholesterol levels in normal men on an American Heart Association Step 1 diet or a Step 1 diet with added monounsaturated fat. *N Eng J Med* 1990;322:574-579
12. Keys A: Coronary Heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41:186S-95S Keys A, Menotti A, Karonev MI. The diet and the 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol.* 1986; 124:903-915.

13. Ros Rahola E, Fisac C, Pérez-Heras A. Qué es realmente la dieta mediterránea? FMC. 1998;5:557-71.
14. Montero P, Bernis C, Varea C, Arias S. Hábitos alimentarios en mujeres: frecuencia de consumo de alimentos y valoración del cambio del comportamiento alimentario. Aten Primaria.1999;23:127-131.
15. Scoot M et al cols. Diagnosis and Managment of the Metabolyc Syndrome. Circulation 2005;112:2735-2752.
16. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific Evidence of Interventions Using the Mediterranean Diet: A Systematic Review. Nut Rev 2006; 64(II):S27-S47.
17. Kim T, et al. Mediterranean Diet, Lifestyle factors, and 10-Year Mortality in Elderly European Men and Women. JAMA 2004;292;1433-39.
18. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean Diet, and arterial blood pressure : the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Am J Clin Nutr 2004;80:1012-1018.
19. Zhang J, Sasaki S, Amano K, et al. Fish consumption and mortality from all causes, ischemic Herat disease, and stroke: an ecological study. Prev Med. 1999;28:520-529.
20. Mizushima S, Moriguchi EH, Ishikawa P, et al. Fish intake and cardiovascular risk among middle-aged japanese in Japan and Brazil. J Cardiovac Risk. 1997;4:191-199.
21. Urquiaga I, Guash V, Marshall G, San Martin A, Castillo O, Rozowski J, Leighton F. Effect of Mediterranean and Occidental diets, and red wine, on plasma fatty acids in humans. An intervention study. Biol Res 2004;37:253-261.
22. Mezzano D, Leighton F, Martinez C, Marshall G, Cuevas A, Castillo O, Panes O, Munoz B, Perez DD, Mizon C, Rozowski J, San Martin A, Pereira J. Complementary effects of Mediterranean diet and moderate red wine intake on haemostatic cardiovascular risk factors. Eur J Clin Nutr 2001;55:444-451.
23. Harris WS. Extending the Cardiovascular Benefits of Omega-3 Fatty Acids. Curr Atheroscler Rep 2005; 7:375-380.
24. Shai I et al. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean or Low Fat Diet. N Eng J Med 2008;359:229-41

### Respuesta Quiz

Mucosa foveolar en la cual se observan elementos fusiformes espirilados de tipo *Helicobacter pylori*.



## Tips para publicar

### Revista Médica de Chile junto a las publicaciones de más alto impacto adoptan normas del International Committee of Medical Journal Editors

Cecilia Pacheco  
Bibliotecóloga Clínica Centro de Información Médica (CIM)

El ICMJE (previamente conocido como el Grupo de Vancouver) es un grupo de editores de revistas médicas generales, cuyos participantes se reúnen anualmente, fundamentando su trabajo en los requisitos de uniformidad para manuscritos científicos. No es una organización de membresía abierta sino un pequeño grupo de editores de destacadas revistas generales. Su trabajo se publicó en el documento “**Uniform Requirements for Manuscripts**”.

Se creó para uniformar criterios y ayudar a autores y editores en su tarea mutua de creación y distribución exacta, clara y accesible, de los estudios biomédicos. Uniformidad en las secciones iniciales de un estudio, frente a los principios éticos relacionados con el proceso de evaluación, mejoramiento, y publicación de manuscritos en revistas biomédicas. Abordando las relaciones entre los editores, autores, revisores y medios de comunicación. En las últimas secciones de este documento, están enfocados los aspectos técnicos de preparación y presentación de los manuscritos.

Algunas importantes revistas que participan dentro de

la extensa lista del ICMJE, junto con sus organizaciones y representantes, que han sido aprobadas y revisadas por este Comité son: Annals of Internal Medicine, British Medical Journal, Canadian Medical Association Journal, Chinese Medical Journal, Croatian Medical Journal, JAMA, Journal of the American Medical Association, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (The Dutch Medical Journal), New England Journal of Medicine, New Zealand Medical Journal, The Lancet, The Medical Journal of Australia, Revista Médica de Chile, Tidsskrift for Den Norske Lægeforening (The Journal of the Norwegian Medical Association), Ugeskrift for Laeger (Journal of the Danish Medical Association), the U.S. NLM, and the World Association of Medical Editors.

Entre las actividades del Comité, cabe destacar la creación de las “Normas de Vancouver” para Publicaciones Científicas. Siendo el resultado de una reunión realizada el año 1978, para establecer las pautas relativas al formato de los manuscritos que llegaban a sus revistas. El estilo de las citas bibliográficas es el que usa la National Library of Medicine (USA) en la base de datos Pubmed.



[http://www.icmje.org/urm\\_main.html](http://www.icmje.org/urm_main.html)



# Normas Editoriales

## CONTACTO CIENTIFICO

### I. PREPARACION DE UN ARTICULO

Los autores deben preparar manuscritos de acuerdo con los requerimientos definidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (ICMJE), que pueden ser consultados en Ann Intern Med. 1997;126:36-47 o [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Los reportes de ensayos controlados y randomizados deben cumplir con la normativa de inscripción y diseño correspondiente, que puede ser consultado en Ann Intern Med. 2001;134:657-662.

El manuscrito debe estar escrito en letra Times New Roman, tamaño 12, a doble espacio y debe ordenarse de la siguiente manera (1) página del título (2) resumen, (3) lista alfabética de abreviaciones usadas al menos tres veces en el cuerpo del manuscrito y en resumen, figuras y tablas, (4) texto con encabezados apropiados y conclusiones, (5) agradecimientos, (6) referencias, (7) figuras (8) leyendas de las figuras (con lista alfabética de abreviaciones), y (9) tablas (con lista alfabética de abreviaciones).

El texto del manuscrito debe ser enumerado en forma consecutiva, incluyendo el nombre del primer autor y el texto debe contenerse en un archivo procesable por Word. Las tablas pueden ser hechas con el mismo programa Word, y ubicarlas al final del manuscrito. Los esquemas, gráficos y algoritmos pueden ser hechos y enviados en Word, PowerPoint o Adobe Illustrator. Las figuras deben ser guardadas como formato jpg, gif, o tiff a un mínimo de 300 dpi y no deben insertarse en el texto del manuscrito, sino que deben guardarse como archivo separado.

#### Página del título

**Título:** Formular un título que refleje el contenido del artículo.

**Autores:** Incluir apellidos y nombre, grado académico, departamento e institución a la que pertenece.

Financiamiento y conflictos de interés: indicar si existió financiamiento y ayuda material para la investigación o trabajo descrito en el manuscrito (ej. número de Grant,

agencia financiante, a quiénes).

Reimpresiones y correspondencia: incluir nombres, dirección, e-mail del autor a quien se dirigirán estos requerimientos.

#### Resumen o Abstract

Abstract de 200 palabras y un resumen en términos sencillos ( plain language summary ) de 50 palabras que describa el objetivo del estudio y su resultado principal. Se debe organizar en un formato estructurado, con los siguientes encabezados: Objetivo, Pacientes y métodos, Resultados y Conclusión.

--Asegurar que la información en cada sección del resumen, está contenida en la correspondiente sección del texto.

--En la sección Pacientes y métodos del resumen y del texto, incluir las fechas completas que abarcó el estudio.

--Incluir el número de registro de Ensayo clínico, al final del resumen, si es el caso.

#### Texto

Los artículos originales deben considerar un máximo total de 2000 palabras, la introducción un máximo de 250 palabras y la discusión de 500.

No debe ser superior a 2000 palabras en el resto de los artículos.

En la introducción mencionar los antecedentes disponibles respecto del tema de estudio, establecer el objetivo de la investigación o revisión y plantear la hipótesis de trabajo.

--Abreviar un término sólo si es utilizado al menos tres veces en el texto y definirlo la primera vez que se menciona.

En la sección de pacientes (o materiales) y métodos describir las características del grupo de estudio o del caso clínico, los criterios de inclusión/exclusión, los equipos y/o fármacos utilizados, la probación del comité de ética local



si corresponde, el consentimiento informado de los participantes y el tipo de análisis estadístico.

--Expresar medidas en Unidades convencionales, entregando el factor de conversión a Unidades del Sistema Internacional.

--Entregar valores exactos de p, incluso si no son significativos. Redondear valores de p a dos dígitos, si los primeros dos números después del decimal son ceros, entonces redondear a tres números. El menor valor de p a reportar es  $p < 0.001$  y el mayor  $p > 0.99$ .

--Usar nombres genéricos para fármacos y equipos. Si piensa que es importante usar un nombre de producto, indique manufactura y lugar donde fue producido, entre paréntesis.

--Los símbolos genéticos aprobados, descripciones y equivalencias pueden encontrarse en [www.genenames.org](http://www.genenames.org).

--Para mutaciones genéticas, ver sitio web HGVS ([www.hgvs.org](http://www.hgvs.org) o <http://www.hgvs.org/rec.html>).

En la sección de resultados, describir los principales hallazgos de forma lógica, con especial mención a los datos relevantes que pueden estar contenidos en tablas o gráficos. Evite duplicar la información en tablas y gráficos.

En la sección de discusión, analizar los resultados en relación a la información previamente publicada y sus limitaciones, destacando los aspectos importantes del estudio que puedan concluirse en atención al diseño del estudio.

De acuerdo a la modalidad del manuscrito, el texto debe contener diferentes secciones:

--En los trabajos originales, debe incluir las secciones de: Introducción, Pacientes y métodos, Resultados y Discusión.

--En los casos clínicos, debe incluir las secciones de: Introducción, Descripción del caso y Discusión.

--En las revisiones, debe incluir las secciones de: Introducción y Desarrollo del tema.

## Agradecimientos

El autor debe asegurar que se ha obtenido permiso de quienes se agradecerá.

## Referencias

Los autores son responsables de la certeza de sus referencias y de su completa cita en el texto. No incluir más de 35 referencias, priorizando aquellas más relevantes. La cita de referencias, en el texto, figuras y tablas deben ser consecutivas como aparecen en el manuscrito, utilizando número superíndice.

En la lista de referencias, incluir apellidos e iniciales del nombre de todos los autores (si son más de 6, enumerar tres y agregar et al), el título, fuente (las abreviaciones de revistas están contenidas en el index medicus), año, volumen, número y rango de páginas.

--Para el estilo apropiado de referencias, consultar: American Medical Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors, 10th ed. New York, NY; Oxford University Press; 2007:39-79.

--Ejemplos.

Revistas (Impresas)

1. Rainier S, Thomas D, Tokarz D, et al. Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. Arch Neurol. 2004;61(7):1025-1029.

Revistas (Online)

2. Duchin JS. Can preparedness for biologic terrorism save us from pertussis? Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158(2):106-107. Available at <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/158/2/106>. Accessed June 1, 2004.

3. Kitajima TS, Kawashima SA, Watanabe Y. The conserved kinetochore protein shugoshin protects centromeric cohesion during meiosis. Nature. 2004;427(6974):510-517. doi:10.1038/nature02312.

Capítulos

4. Bithell TC. Hereditary coagulation disorders. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Vol 2. 9th ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1993:1422-1472.

Libros

5. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1991:255-262.

Web

6. International Society for Infectious Diseases. ProMED-mail Web site. [www.promedmail.org](http://www.promedmail.org). Accessed April 29, 2004.

En caso de citar comunicaciones personales (orales o escritas) y datos no publicados previamente, citarlos entre paréntesis en el texto e incluir fecha. No anotar en las referencias y asegurar que se ha obtenido el permiso necesario. Evitarlos, si es posible.

### Tablas

Numerar las tablas en forma consecutiva, en el orden de cita en el texto. Escribir a doble espacio, cada tabla en una página separada. Designar un título para cada tabla y definir todas las abreviaciones usadas en la tabla, en una nota al pie.

--Usar letras minúsculas superíndice (a-z) para las notas al pie de la tabla.

--No enviar tablas como imágenes.

### Figuras

Se deben citar todas las figuras en el texto y numerarlas en el orden de aparición. En la leyenda de la figura, realizar la descripción correspondiente, en hoja aparte. Incluir definiciones de cualquier abreviación que aparezca en la

figura, permisos y cita apropiada.

--Usar símbolos superíndice (\*, #, †) para las notas al pie de la figura.

--Para microfotografías, especificar tinción y magnificación original.

--Para cualquier figura con un paciente reconocible, debe contar con el consentimiento del paciente.

--Las figuras obtenidas de una fuente sin derechos de autor requieren permiso de la fuente de publicación, o bien ocultar facciones que permitan su reconocimiento.

### Permisos

El uso de gráficos, tablas y figuras previamente publicados no está permitido, excepto cuando existe permiso formal para ello del autor original o de la fuente de publicación. La falta en la entrega de los permisos apropiados retrasará la publicación o necesitará la omisión de una figura o tabla en la cual no se ha recibido el permiso.

## II. Secciones y Contenidos

| Sección                   | Abstract                        | N° palabras | Ref. | Figuras y tablas |
|---------------------------|---------------------------------|-------------|------|------------------|
| Alerta                    | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Buenas Prácticas Clínicas | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Casos Clínicos            | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Campañas                  | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Controversias             | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Cursos y Congresos        | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Editorial                 | -----                           |             |      |                  |
| Ética Médica              | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Estado del Arte           | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Farmacología              | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Guías y Protocolos        | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Investigación             | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Lectura Crítica           | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Links - Videos            | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Medicina Traslacional     | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Noticias                  | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Perlas                    | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Publicaciones CAS-UDD     | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
|                           | Estructurado                    |             |      |                  |
| Quiz                      | -----                           | 200         |      |                  |
| Tips para publicar        | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Temas                     | 250 palabras                    | 2000        | 35   | Máximo 3         |
| Trabajos originales       | 200 + 50 plain language summary | 2750        | 50   | Máximo 3         |

## III. Revision y Aceptación

### Envío de revisiones

Reenvíe su artículo seguido con R1 en caso de ser primera revisión o R2 en caso de segundo análisis. Adjunte un breve comentario respondiendo a los alcances presentados por los revisores, una copia del texto con control de cambios y una copia con formato definitivo. Recibirá un e-mail confirmando la recepción de los archivos corregidos.

### Aceptación

Si su artículo es aceptado para publicación, éste debe ser editado en base a las normas dictadas en American Medical Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors, 10th ed. New York, NY; Oxford University Press; 2007:39-79).

El autor principal recibirá una copia diagramada en formato pdf para su visto bueno previo a publicación.

## IV. Monografías

El último número de cada volumen estará destinado a un tema monográfico que incluirá Editorial, Introducción y al menos 6 artículos originales o de referencia, más un capítulo de conclusiones.

## V. Conflictos de Interés

Potenciales conflictos de interés de los autores deben ser explícitos en el documento enviado para publicación.



# ANEXO

## Guías y Protocolos

PDF (26 Páginas)

 Facultad de Medicina  
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo



**LETC**  
Latin American  
Endoscopy Training Center

## Inhibidores Bomba de Protones en el Paciente Hospitalizado



Protocolo Clínica Alemana

### Caso Clínico Nro 1:

- Pte sexo masculino
- 64 años de edad
- Antecedentes: HTA, dislipemia
- Hospitalización en UCI por pancreatitis aguda biliar grave
- Ventilación mecánica prolongada

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

### Caso Clínico Nro 1:

- Pte sexo masculino
- 64 años de edad
- Antecedentes: HTA, dislipemia
- Hospitalización en UCI por pancreatitis aguda biliar grave
- Ventilación mecánica prolongada

SRMD

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado



### Caso Clínico Nro 1:

- Pte sexo masculino
- 64 años de edad
- Antecedentes: HTA, dislipemia
- Hospitalización en UCI por pancreatitis aguda biliar grave
- Ventilación mecánica prolongada

SRMD

### Caso Clínico Nro 2:

- Pte sexo masculino
- 40 años de edad
- Sano previo
- Motivo de ingreso: cirugía de vesícula biliar
- Manejo postoperatorio:
  - profenid 100 mg cada 8 hs
  - omeprazol 20 mg 1 al día ?

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

Todos los IBP son comparables?

Todos los IBP son comparables?

Indicaciones de IBP

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

Todos los IBP son comparables?

Indicaciones de IBP

IBP oral vs IV

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

Todos los IBP son comparables?

Indicaciones de IBP

IBP oral vs IV

IBP dosis altas vs dosis bajas

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

Todos los IBP son comparables?

Indicaciones de IBP

IBP oral vs IV

IBP dosis altas vs dosis bajas

Prevención de úlceras de stress

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

Todos los IBP son comparables?  
Indicaciones de IBP  
IBP oral vs IV  
IBP dosis altas vs dosis bajas  
Prevención de úlceras de stress  
Prevención de HDA asociado a uso de AINES

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

Todos los IBP son comparables?  
Indicaciones de IBP  
IBP oral vs IV  
IBP dosis altas vs dosis bajas  
Prevención de úlceras de stress  
Prevención de HDA asociado a uso de AINES  
Uso en manejo de dolor agudo

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

## Nivel de evidencia

### Descripción

#### Tipo I

Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado randomizado bien diseñado o una revisión sistemática de estudios clínicos randomizados.

#### Tipo II

II-1 Evidencia obtenida de estudios controlados prospectivos sin randomización.

II-2 Evidencia obtenida de estudios observacionales de tipo cohorte o casos y controles, idealmente de varios centros.

II-3 Evidencia obtenida de series de casos.

#### Tipo III

Opinión de autoridades en el tema basados en la experiencia, comités de expertos, reporte de casos, estudios fisiopatológicos o de ciencia básica.

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

## Recomendación

### Significado

#### A

Se recomienda fuertemente la intervención o servicio indicado. Esta recomendación se sustenta en evidencia de alta calidad, con beneficio categórico que supera los riesgos.

#### B

Se recomienda el uso clínico rutinario de la intervención o servicio indicado. La recomendación se sustenta en evidencia de calidad moderada, con beneficio que supera los riesgos.

#### C

No se recomienda ni a favor ni en contra de la intervención o servicio. No se realiza una recomendación categórica dado que la evidencia, de calidad al menos moderada, no muestra una relación riesgo/beneficio satisfactoria. Se debe decidir caso a caso.

#### D

Se recomienda en contra de la intervención o servicio. La recomendación se sustenta en evidencia de calidad al menos moderada que no muestra beneficio o que el riesgo o daño supera los beneficios de la intervención.

#### I

Se concluye que la evidencia es insuficiente, ya sea por estudios de baja calidad, resultados heterogéneos, o el balance riesgo/beneficio no puede ser determinado.

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

## Todos los IBP son comparables?

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

## Todos los IBP son comparables?

- Lind. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:861 Esomeprazole vs omeprazole
- Kahrilas. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1249 Esomeprazole vs omeprazole
- Wilder-Smith. Gastroenterology 2000;118:A22 Esomeprazole vs pantoprazole
- Rohss. Gastroenterology 2000;118:A20 Esomeprazole vs lanzoprazole
- Richter. Am J Gastroenterol 2001;96:656 Esomeprazole vs omeprazole
- Mulder. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:1101 Lanzoprazole vs omeprazole
- etc
  
- Ip. Agency for Healthcare Research and quality 2005. Systematic Review

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado



✓ Si

Todas las moléculas de IBP disponibles en el mercado son clínicamente comparables cuando se usan en dosis equivalentes.

Evidencia tipo I; Recomendación A

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

- Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (RGE) (con o sin esofagitis)
- Coadyuvante en el tratamiento de erradicación de *H. pylori*
- Gastropatía erosiva
- Gastropatía por AINEs sintomática
- Dispepsia No Investigada

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

- Dispepsia Funcional
- Prevención de Dispepsia por AINEs crónicos
- Prevención de Ulceras por AINES en pacientes de alto riesgo
- Hemorragia Digestiva Alta (HDA) activa
- Prevención de Ulceras de Estrés (Stress Related Mucosal Disease; SRMD) en pacientes de alto riesgo

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

- Dispepsia Funcional
- Prevención de Dispepsia por AINEs crónicos
- Prevención de Ulceras por AINES en pacientes de alto riesgo
- Hemorragia Digestiva Alta (HDA) activa
- Prevención de Ulceras de Estrés (Stress Related Mucosal Disease; SRMD) en pacientes de alto riesgo

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

## Paciente Hospitalizado:

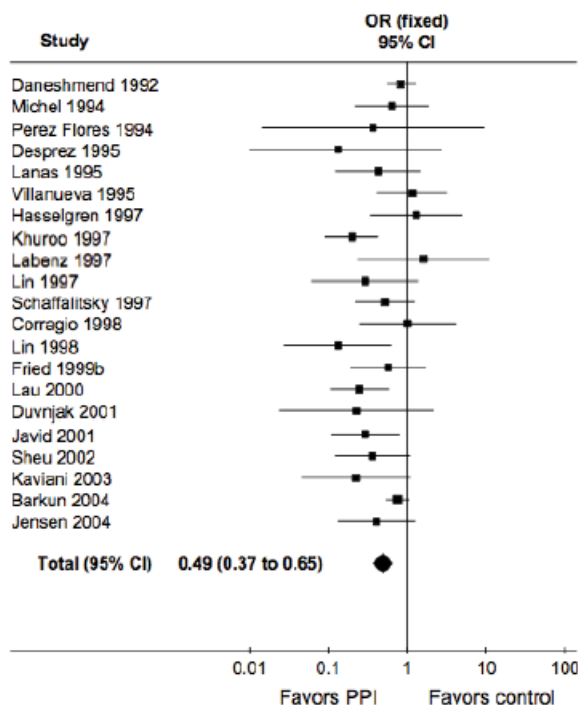
- HDA
- Prevención de Ulceras de Estrés (Stress Related Mucosal Disease; SRMD) en pacientes de alto riesgo

Pte con HDA y terapia endoscópica  
bolo 80 mg y luego infusión continua 8 mg/h

- ↓ recurrencia de hemorragia
- ↓ indicación de cirugía de urgencia
- ↓ mortalidad

Leontiadis 2007

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

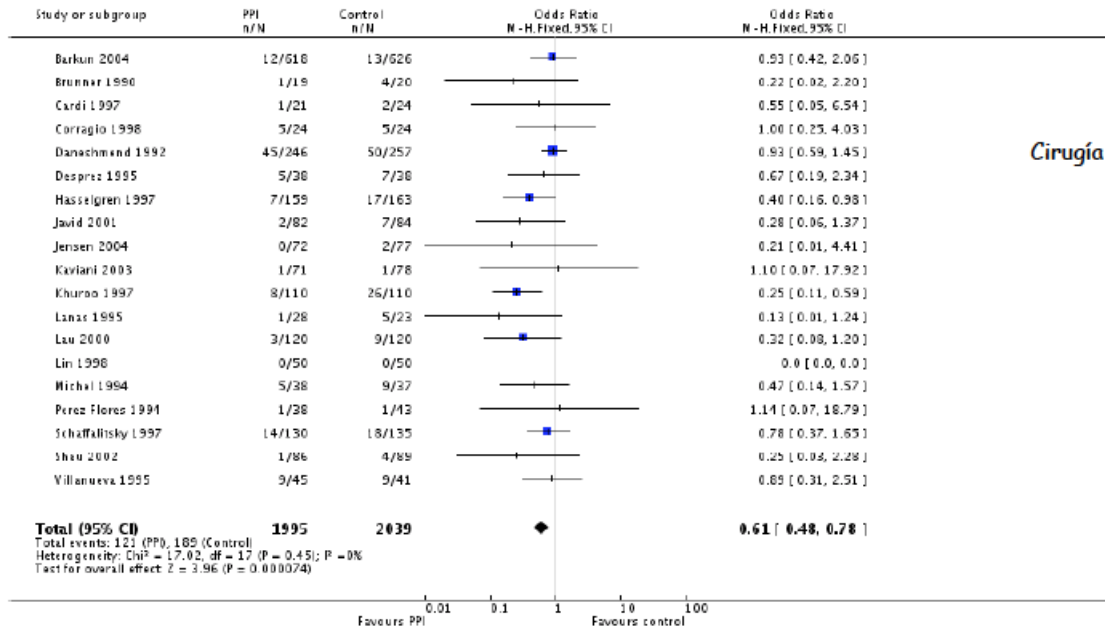


Resangrado

Leontiadis 2007

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

Review: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding  
Comparison: 1 Main analysis (all trials)  
Outcome: 3 Surgical intervention

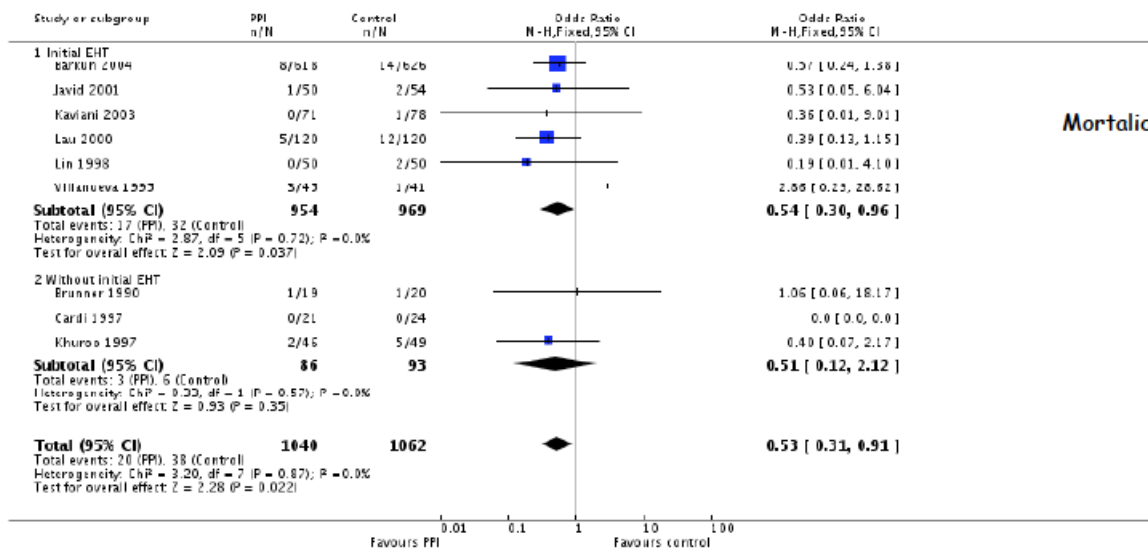


Cirugía

Leontiadis 2007

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

Review: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding  
Comparison: 9 Active bleeding or NBV (subgroup analysis according to initial EHT)  
Outcome: 1 Mortality



Mortalidad

Leontiadis 2007

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

Debe preguntarse por el consumo de IBP en todo paciente ingresado a CAS y, de estar presente, debe evaluarse si la indicación es apropiada. Si el paciente no pertenece a alguna de las categorías descritas en la tabla precedente, debe considerarse la suspensión del fármaco.

• Evidencia Tipo II; Recomendación B

### Proton Pump Inhibitors for Prophylaxis of Nosocomial Upper Gastrointestinal Tract Bleeding

*Effect of Standardized Guidelines on Prescribing Practice*

Patrick S. Yachimski, MD, MPH; Elizabeth A. Farrell, MD; Daniel P. Hunt, MD; Andrea E. Reid, MD, MPH

### The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Upper Gastrointestinal Bleeding

Grigorios I. Leontiadis, MD, PhD<sup>1\*</sup>, Colin W. Howden, MD<sup>2</sup>

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

### Intragastric pH With Oral vs Intravenous Bolus Plus Infusion Proton-Pump Inhibitor Therapy in Patients With Bleeding Ulcers

LOREN LAINE, ABBID SHAH, and SHAHROOZ BEMANIAN

*Division of Gastrointestinal and Liver Diseases, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California*

**Table 2.** Intragastric pH Results for 24-Hour Period of PPI Administration

|                                     | Intravenous PPI (n = 32) | Oral PPI (n = 34) | Difference (95% CI) |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------|
| Mean ( $\pm$ SE) percent time pH >6 | 67.8 $\pm$ 4.5           | 64.8 $\pm$ 4.2    | 3.0 (-9.2-15.2)     |
| Mean ( $\pm$ SE) percent time pH >5 | 81.4 $\pm$ 3.4           | 79.4 $\pm$ 3.7    | 2.0 (-8.1-12.0)     |
| Mean ( $\pm$ SE) percent time pH >4 | 90.5 $\pm$ 2.0           | 87.6 $\pm$ 2.9    | 2.9 (-4.3-10.0)     |



## Intragastric pH With Oral vs Intravenous Bolus Plus Infusion Proton-Pump Inhibitor Therapy in Patients With Bleeding Ulcers

LOREN LAINE, ABBID SHAH, and SHAHROOZ BEMANIAN

Division of Gastrointestinal and Liver Diseases, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California

**Table 2.** Intragastric pH Results for 24-Hour Period of PPI Administration

|                                     | Intravenous PPI (n = 32) | Oral PPI (n = 34) | Difference (95% CI) |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------|
| Mean ( $\pm$ SE) percent time pH >6 | 67.8 $\pm$ 4.5           | 64.8 $\pm$ 4.2    | 3.0 (-9.2-15.2)     |
| Mean ( $\pm$ SE) percent time pH >5 | 81.4 $\pm$ 3.4           | 79.4 $\pm$ 3.7    | 2.0 (-8.1-12.0)     |
| Mean ( $\pm$ SE) percent time pH >4 | 90.5 $\pm$ 2.0           | 87.6 $\pm$ 2.9    | 2.9 (-4.3-10.0)     |

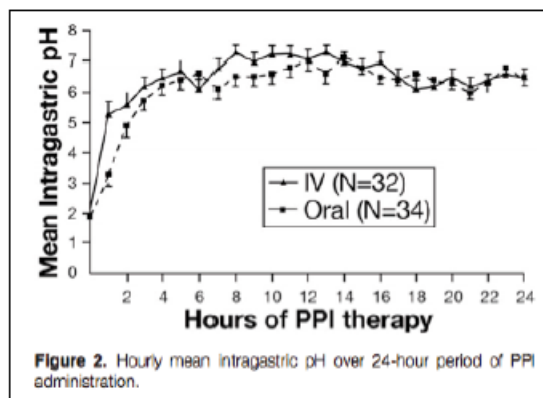
Gastroenterology 2008;134:1836

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

## Intragastric pH With Oral vs Intravenous Bolus Plus Infusion Proton-Pump Inhibitor Therapy in Patients With Bleeding Ulcers

LOREN LAINE, ABBID SHAH, and SHAHROOZ BEMANIAN

Division of Gastrointestinal and Liver Diseases, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California



**Figure 2.** Hourly mean intragastric pH over 24-hour period of PPI administration.

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

Javid. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1236 RCT 90 ptes

Tsai. *Br J Clinical Pharmacol* 2009;67:326 RCT 156 ptes

Leontiadis. Revisión sistemática 2007 RCT

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

Siempre que sea posible, la administración de IBP debe realizarse por vía oral o enteral. La vía intravenosa solo está justificada en pacientes con indicación de régimen cero por boca, como puede ser en las 12 hs siguientes a una endoscopia terapéutica o que haya demostrado una lesión con estigmas de alto riesgo.

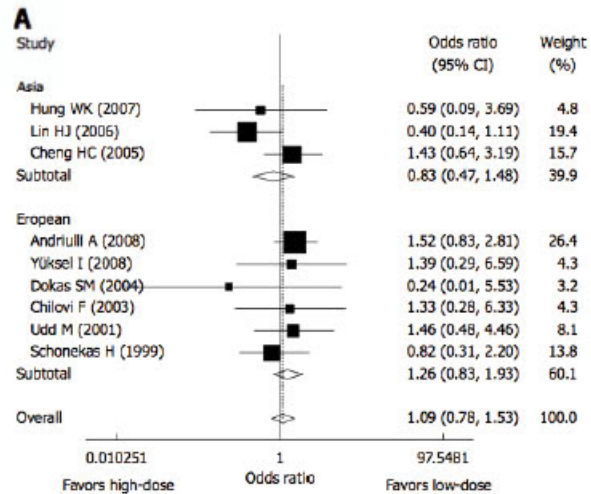
- Evidencia Tipo I; Recomendación A

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

ORIGINAL ARTICLE

### High-dose vs low-dose proton pump inhibitors for upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis

Liu-Cheng Wu, Yun-Fel Cao, Jia-Hao Huang, Cun Liao, Feng Gao

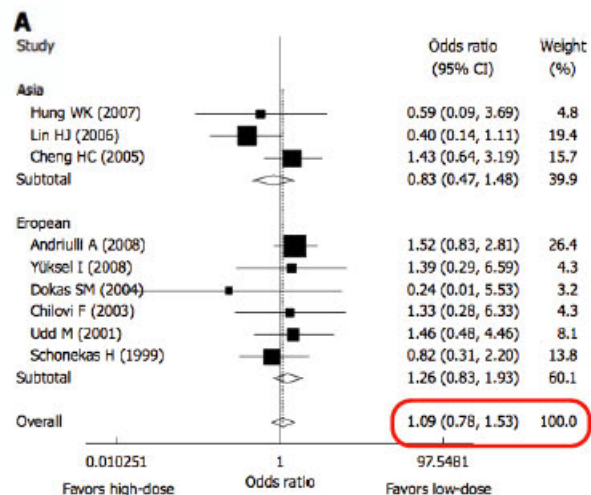


Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

ORIGINAL ARTICLE

### High-dose vs low-dose proton pump inhibitors for upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis

Liu-Cheng Wu, Yun-Fel Cao, Jia-Hao Huang, Cun Liao, Feng Gao



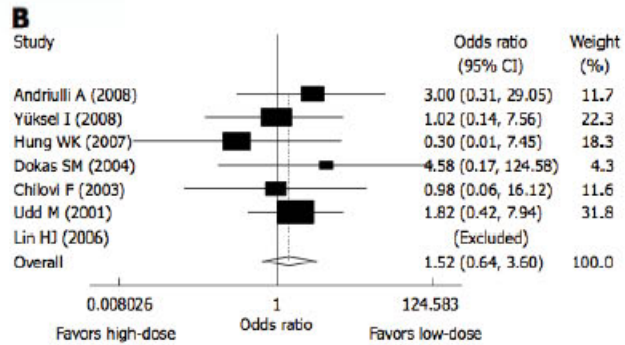
Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

BRIEF ARTICLE

### High-dose vs low-dose proton pump inhibitors for upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis

Liu-Cheng Wu, Yun-Fel Cao, Jia-Hao Huang, Cun Liao, Feng Gao

Cirugía



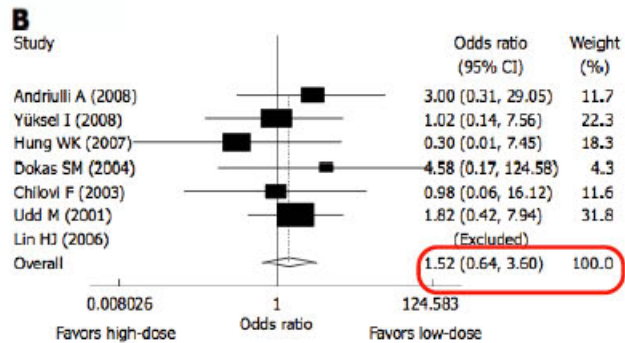
Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

BRIEF ARTICLE

### High-dose vs low-dose proton pump inhibitors for upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis

Liu-Cheng Wu, Yun-Fel Cao, Jia-Hao Huang, Cun Liao, Feng Gao

Cirugía



Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

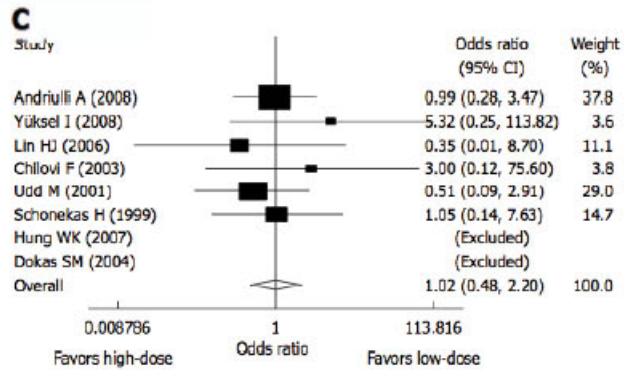


ORIGINAL ARTICLE

### High-dose vs low-dose proton pump inhibitors for upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis

Liu-Cheng Wu, Yun-Fel Cao, Jia-Hao Huang, Cun Liao, Feng Gao

### Mortalidad



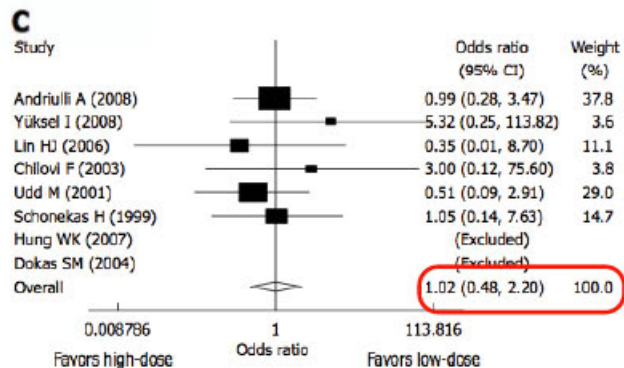
Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

ORIGINAL ARTICLE

### High-dose vs low-dose proton pump inhibitors for upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis

Liu-Cheng Wu, Yun-Fel Cao, Jia-Hao Huang, Cun Liao, Feng Gao

### Mortalidad



Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

- Wang. Arch Int Med 2010. Metanálisis.
- Andriulli. Am J Gastroenterol 2008;103:3011. Multicentrico. RCT 238 ptes

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

- En pacientes hospitalizados por HDA la terapia con dosis estándar en bolos iv o por vía oral (equivalente a 20-40 mg de omeprazol cada 12 horas) es tan efectiva como en altas dosis para disminuir la recurrencia hemorrágica a corto plazo. La terapia puede iniciarse antes de la endoscopia, aunque esto no modifica sustancialmente el pronóstico.
- Nivel de evidencia I; Recomendación A

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado



### • Pacientes en UCI:

- Ventilación mecánica prolongada (> de 48 h)
- Coagulopatía evidente (espontánea o inducida por medicamentos)
- Sepsis
- Falla orgánica múltiple
- Post operatorio neuroquirúrgico
- Shock de cualquier origen

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

- Politraumatizado
- Tetraplejía
- Quemadura extensa (>30% superficie corporal)
- Hospitalización prolongada en UCI (> 1 semana)
- Corticoides en dosis altas

Clin Critical Care Med 2010;38:1197 Metanálisis

J Med Assoc Thai 2009;92:632 Metanálisis

Jama 1996;275:308 Revisión Sistemática RCT

↑ Riesgo de infección *Clostridium Difficile* y recurrencia:

Arch Inter Med 2010;170:784 cohorte

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

## Recomendación 5

- Los pacientes hospitalizados en UCI, con alguna de las condiciones señaladas en la lista precedente tienen indicación de iniciar terapia con IBP con el objeto de prevenir la ocurrencia de HD por úlceras de estrés.
- Nivel de Evidencia II; Recomendación B

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

## Recomendación 6

- La prevención de úlceras de estrés con IBP debe realizarse mediante una dosis diaria estándar (equivalente a 20 mg de omeprazol), por vía oral o enteral. El uso de IBP intravenoso está justificado sólo si existe indicación fundamentada de régimen cero por boca.
- Nivel de Evidencia II; Recomendación B

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

- Factores de riesgo para HDA :
  - Antecedentes de HDA o perforación intestinal asociada a AINES
  - Antecedentes de úlcera péptica complicada
  - Uso concomitante de AINES y antiagregantes plaquetarios o corticoides
  - Úlcera péptica activa en tratamiento

Arch Intern Med 2002;162:169.  
N Engl J Med 2002;346:2033.  
Scand J Gastroenterol 1996;31:753.  
Aliment Pharmacol Ther 1998;12:135.

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

## Factores de riesgo

### ◆ Antecedentes de Úlcera o evento GI:

| Estudio                                | Antec.   | OR               |
|--|--|------------------|
| <b>MUCOSA</b><br>Análisis multivariado | Úlcera   | 2.3<br>(1.3-4.1) |
|  | HDA  | 2.6<br>(1.3-5.0) |
| Caso-control 10 (Meta-análisis)        | Evento previo  | 4.8<br>(4.1-5.6) |
| Caso control                           | Evento sin aines o aines solo RR:6 vs 12.5 (aines mas historia previa) |                  |

### ◆ Edad:

| Estudio                                | Edad      | OR             |
|--|-----------|----------------|
| <b>MUCOSA</b><br>Análisis multivariado | > 75 años | 2.5 (1.5-4.1)  |
| Caso-control 8 (Meta-análisis)         | > 60 años | 5.5 (4.6-6.6)  |
| Cohorte                                | 35-49     | NS             |
|  | >50       | 2.9% (1.8-4.8) |

Gastroenterology 2001; 120:594

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

## Factores de riesgo

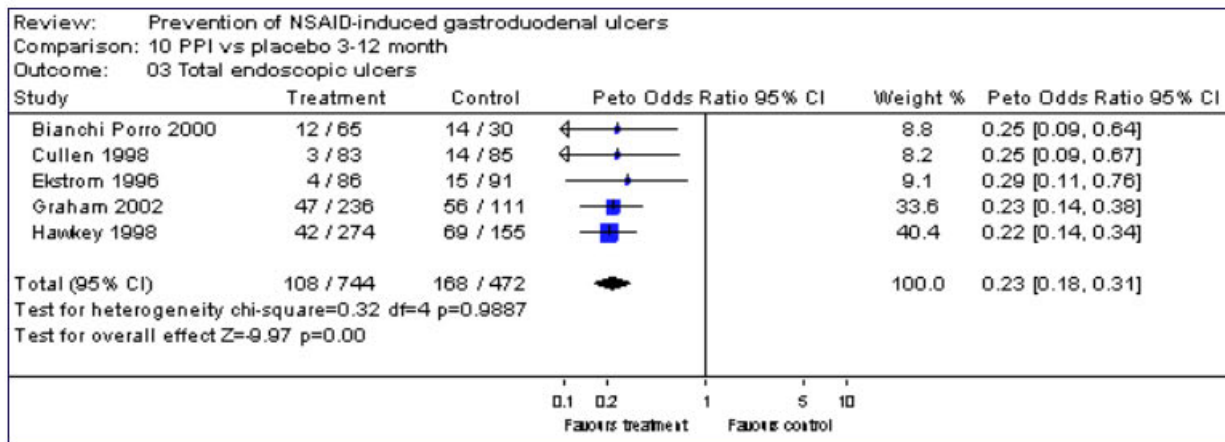
### ◆ Anticoagulación:

### ◆ Corticoides:

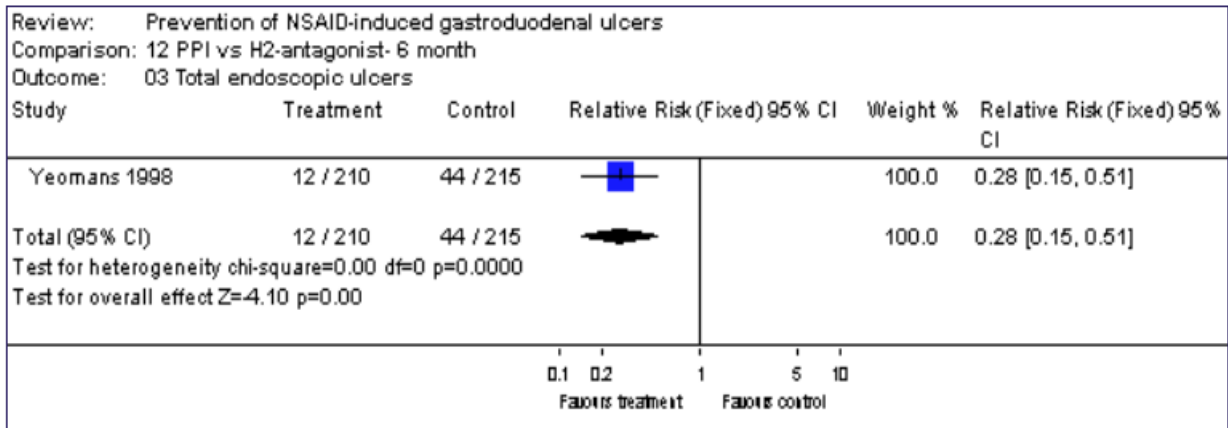
| Estudio   | Intervención  | OR                        | Estudio  | Intervención                  | OR                      |
|---|---------------|---------------------------|--|-------------------------------|-------------------------|
| <b>Tennessee Medicaid population</b><br>(Cohorte) | ACO + AINES   | <b>12.7</b><br>(6.3-25.7) | <b>Meta-análisis</b><br>3 (Caso-control y cohorte) | AINES + Corticoides vs AINES  | <b>1.8</b><br>(1.2-2.8) |
| <b>Internación por HDA</b><br><br>>65 años        | AINES sin ACO | <b>4.0</b><br>(3.4-4.8)   | <b>Piper et al</b><br>(Caso-control)<br>1415 ptes  | Corticoides vs no corticoides | <b>1.1</b><br>(0.5-2.1) |
|   |               |                           |  | Corticoides + AINES vs AINES  | <b>4.4</b><br>(2.0-9.7) |
|   |               |                           |  | Cortic+AINES vs NADA          | <b>15</b>               |

*Gastroenterology 2001; 120:594*

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado



Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado



Cochrane 2003

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

- Los pacientes con factores de riesgo como los descritos previamente, que requieran hospitalización por cualquier patología intercurrente, podrán recibir terapia con IBP para prevenir el riesgo de complicación ulcerosa (HDA), particularmente si requieren AINEs. La profilaxis puede realizarse por vía oral o enteral con dosis estándar (equivalente a 20 mg de omeprazol al día). El uso iv solo está justificado transitoriamente si existe indicación fundamentada de regimen cero.

- Nivel de Evidencia II; Recomendación B

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

- Gastritis dx en la urgencia
- RGE
- dolor abdominal "alto"

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

- Cuando se considere clínicamente indicada la utilización de antisecretores iv para el manejo agudo de dolor abdominal o torácico de causa presumiblemente péptica, debe preferirse el uso de bloqueadores H<sub>2</sub> (famotidina 20 mg iv o ranitidina 50 mg iv) sobre IBP
- Evidencia tipo III; Recomendación C

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado





Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

Preguntas?

Protocolo Uso de Inhibidores Bomba de Protones en paciente hospitalizado

# ANEXO



## Noticias



PDF (9 Páginas)

# Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study

Eva Warensjö, researcher,<sup>1,4</sup> Liisa Byberg, researcher,<sup>1,4</sup> Håkan Melhus, professor,<sup>3,4</sup> Rolf Gedeberg, associate professor,<sup>2,4</sup> Hans Mallmin, professor,<sup>1</sup> Alicja Wolk, professor,<sup>5</sup> Karl Michaëlsson, professor<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgical Sciences, Section of Orthopaedics, Uppsala University, Uppsala, Sweden

<sup>2</sup>Department of Surgical Sciences, Anaesthesiology and Intensive Care, Uppsala University, Uppsala, Sweden

<sup>3</sup>Department of Medical Sciences, Clinical Pharmacology, Uppsala University, Uppsala, Sweden

<sup>4</sup>Uppsala Clinical Research Centre, UCR, Uppsala University, Uppsala, Sweden

<sup>5</sup>Division of Nutritional Epidemiology, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Correspondence to: E Warensjö  
eva.warensjo@surgsci.uu.se

Cite this as: *BMJ* 2011;342:d1473  
doi:10.1136/bmj.d1473

## ABSTRACT

**Objective** To investigate associations between long term dietary intake of calcium and risk of fracture of any type, hip fractures, and osteoporosis.

**Design** A longitudinal and prospective cohort study, based on the Swedish Mammography Cohort, including a subcohort, the Swedish Mammography Cohort Clinical.

**Setting** A population based cohort in Sweden established in 1987.

**Participants** 61 433 women (born between 1914 and 1948) were followed up for 19 years. 5022 of these women participated in the subcohort.

**Main outcome measures** Primary outcome measures were incident fractures of any type and hip fractures, which were identified from registry data. Secondary outcome was osteoporosis diagnosed by dual energy x ray absorptiometry in the subcohort. Diet was assessed by repeated food frequency questionnaires.

**Results** During follow-up, 14 738 women (24%) experienced a first fracture of any type and among them 3871 (6%) a first hip fracture. Of the 5022 women in the subcohort, 1012 (20%) were measured as osteoporotic. The risk patterns with dietary calcium were non-linear. The crude rate of a first fracture of any type was 17.2/1000 person years at risk in the lowest quintile of calcium intake, and 14.0/1000 person years at risk in the third quintile, corresponding to a multivariable adjusted hazard ratio of 1.18 (95% confidence interval 1.12 to 1.25). The hazard ratio for a first hip fracture was 1.29 (1.17 to 1.43) and the odds ratio for osteoporosis was 1.47 (1.09 to 2.00). With a low vitamin D intake, the rate of fracture in the first calcium quintile was more pronounced. The highest quintile of calcium intake did not further reduce the risk of fractures of any type, or of osteoporosis, but was associated with a higher rate of hip fracture, hazard ratio 1.19 (1.06 to 1.32).

**Conclusion** Gradual increases in dietary calcium intake above the first quintile in our female population were not associated with further reductions in fracture risk or osteoporosis.

## INTRODUCTION

Osteoporotic fractures are frequent in elderly populations, especially in women, and are associated with high healthcare costs and individual suffering. With

ageing populations, the burden of osteoporotic fractures on society will increase in the coming years<sup>1</sup> and the prevention of osteoporotic fractures is therefore a major public health issue. The importance and optimal level of calcium intake to compensate for skeletal calcium losses<sup>1</sup> and for the prevention of osteoporosis and fractures have been much debated and remain unclear. This is reflected by the wide range of daily calcium recommendations for individuals older than 50 years: at present 700 mg in the UK,<sup>2</sup> 800 mg in Scandinavia,<sup>3</sup> 1200 mg in the United States,<sup>4</sup> and 1300 mg in Australia and New Zealand.<sup>5</sup>

It is problematic to make recommendations regarding calcium intake based on the results from clinical trials and previous cohort studies. Meta-analyses of randomised trials found that supplemental calcium gave modest<sup>6</sup> or no reduction<sup>7</sup> in risk of fracture. Both the habitual dietary intake of calcium and vitamin D status may affect the outcome and are rarely accounted for in the design of calcium supplementation trials.<sup>8</sup> Nor do observational data provide clear evidence, as emphasised by meta-analyses with differing results, on the association between calcium intake and fracture risk.<sup>9,10</sup> To improve precision, prospective studies with repeated dietary surveys and large numbers of participants are needed.

Against this background, we aimed to investigate associations between long term dietary intake of calcium with risk of fracture of any type, with hip fractures, and with osteoporosis, in a large, population based prospective study of Swedish women.

## METHODS

### The Swedish Mammography Cohort

The Swedish Mammography Cohort was established in 1987-1990. All 90 303 women residing in two Swedish counties (Uppsala and Västmanland) and born between 1914 and 1948 received a mailed invitation to a routine mammography screening. Enclosed with this invitation was a questionnaire covering diet (food frequency questionnaire) and lifestyle, which was completed by 74% of the women. In 1997 a second expanded questionnaire was sent to those who were still living in the study area (response rate 70%). The study sample with exclusions has been described

previously<sup>11</sup> and 61 433 women with baseline data and 38 984 with data from 1997 were available for analysis in the present fracture study (fig 1).

#### Fracture identification

Fracture events were collated through linkage to the Swedish National Patient Registry.<sup>12</sup> Data on outpatient treated fractures were identified from outpatient registers. An almost complete (99.7%) deterministic record linkage was enabled by use of the unique identification number assigned to all Swedish permanent residents. Any fracture event was defined as a hospital admission or an outpatient visit with an International Classification of Diseases (ICD10) diagnosis code of S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, or S92. Hip fracture cases were defined by the codes S720, S721, and S722. Incident fracture admissions were separated from readmissions from a previous fracture event by the use of a previously validated and accurate method.<sup>13</sup>

#### The Swedish Mammography Cohort Clinical (SMCC)

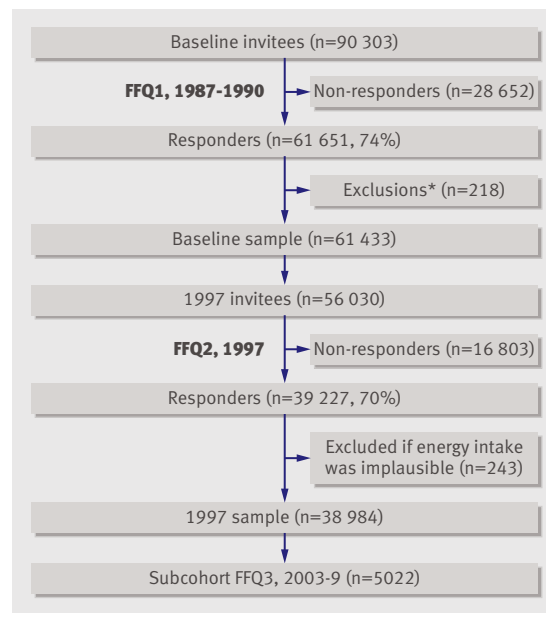
Between November 2003 and October 2009, we invited a randomly selected subcohort of the Swedish Mammography Cohort living in the city of Uppsala to undergo dual energy x ray absorptiometry (DXA, Lunar Prodigy, Lunar corp, Madison, WI, USA) measurements, to provide blood and urine samples, and to have height and weight measurements taken. A third questionnaire on diet and lifestyle factors (similar to

the 1997 food frequency questionnaire) was also completed before the clinical examination. The participation rate was 65% and the subcohort included 5022 women (fig 1). Bone mineral density (BMD, g/cm<sup>2</sup>) was determined at the hip, at the lumbar spine (L1-L4), and of the total body. Osteoporosis was defined as a T-score at either the total hip, femoral neck, or spine of  $\leq 2.5$  standard deviations (SD) below the mean of a young adult reference range.<sup>14</sup> The precision error of the bone mineral density measurements, based on triple measurements in 15 participants, varied depending on sites between 0.8% and 1.5%. Daily scans of a lumbar spine phantom were performed. The long term coefficient of variation was less than 1%.<sup>15</sup>

The present study was therefore made up of two study samples: the Swedish Mammography Cohort with the primary outcomes of any fracture and hip fracture, and the subcohort Swedish Mammography Cohort Clinical with the secondary outcome of osteoporosis.

#### Dietary assessment

The food frequency questionnaires have been described previously.<sup>11 16 17</sup> Nutrient intakes were estimated by multiplying the frequency of consumption of each food item by the nutrient content of age specific portion sizes. Nutrient data were obtained from the Swedish National Food Administration database.<sup>18</sup> Nutrient intakes were adjusted for total energy intake (mean 1700 kilocalories in the study population) using the residual method.<sup>19</sup> To better account for changes in diet during follow-up and to better represent long term dietary intake, calcium intake was treated as cumulative average intake.<sup>20</sup> In the second and third food frequency questionnaires (the 1997 expanded questionnaire and the questionnaire completed by the SMCC subcohort) the lifetime use of dietary supplements and multivitamins was reported. One calcium dose was considered to be 500 mg if from calcium supplements and 120 mg if from multivitamins. Total calcium intake included supplemental calcium. Reported frequency of calcium supplement use (with or without vitamin D) within the cohort during the first years of follow-up was low (6%),<sup>21</sup> and this proportion was similar for women with low and high dietary calcium intake. Both dietary and total calcium intake in the 1997 food frequency questionnaire correlated well with estimates from 14 repeated 24 hour recalls over one year ( $r=0.77$ ).<sup>22</sup> A second validation of calcium intake was carried out with 7 day food records, which were assessed on four occasions, every third month, in 104 of the women ( $r=0.72$ ). Bland-Altman plots showed only small systematic errors related to intake level between the methods. The average difference between 1997 food frequency questionnaire and food records was -56.4 (95% confidence interval -4.4 to -108.4). It has been observed previously<sup>22</sup> that the food frequency method gives higher estimates of calcium intake. Similar estimates were obtained for the baseline questionnaire.<sup>21</sup>



**Fig 1** | The flow chart depicts the study samples in the Swedish Mammography Cohort. \*Excluded were those with an erroneous personal identification number, questionnaires that was not dated, erroneous dates of moving out of the study area or death, implausible energy intakes ( $\pm 3$ SD from the mean value of the log transformed reported energy intake), and a cancer diagnosis (except non-melanoma skin cancer) before baseline.<sup>11</sup> FFQ=food frequency questionnaire

**Table 1** | Characteristics of participants by quintiles of average cumulative intake\* of calcium

|  | Quintile    |             |             |             |             |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|  | 1           | 2           | 3           | 4           | 5           |
| Calcium intake (mg)*                                   | <751        | 751-882     | 882-996     | 996-1137    | >1137       |
| <b>Entire cohort</b>                                   |             |             |             |             |             |
| Age (years) at entry                                   | 54.4 (10.0) | 53.8 (9.8)  | 53.5 (9.7)  | 53.3 (9.6)  | 53.6 (9.6)  |
| BMI at entry (kg/m <sup>2</sup> )                      | 24.7 (4.1)  | 24.6 (4.0)  | 24.7 (3.8)  | 24.7 (3.9)  | 25.0 (4.0)  |
| Average intake per day†                                |             |             |             |             |             |
| Energy (kcal)  | 1600 (518)  | 1662 (452)  | 1659 (435)  | 1640 (426)  | 1568 (431)  |
| Calcium (mg)   | 603 (241)   | 810 (228)   | 922 (253)   | 1028 (276)  | 1194 (356)  |
| Supplemental calcium (mg)‡, §                          | 322 (466)   | 255 (350)   | 248 (345)   | 245 (344)   | 245 (336)   |
| Total calcium (mg)                                     | 641 (313)   | 850 (292)   | 966 (314)   | 1075 (336)  | 1239 (404)  |
| Vitamin D (µg)   | 4.1 (1.3)   | 4.3 (1.2)   | 4.4 (1.2)   | 4.5 (1.3)   | 4.9 (1.4)   |
| Retinol (µg)   | 941 (642)   | 963 (576)   | 974 (569)   | 991 (565)   | 1041 (556)  |
| Potassium (mg)   | 2.9 (0.47)  | 3.0 (0.42)  | 3.1 (0.42)  | 3.2 (0.42)  | 3.3 (0.48)  |
| Protein (g)  | 59.7 (8.0)  | 64.7 (6.7)  | 67.7 (6.4)  | 70.8 (6.2)  | 76.2 (7.1)  |
| Alcohol (g)  | 3.1 (4.5)   | 3.2 (4.1)   | 3.0 (3.7)   | 2.8 (3.4)   | 2.6 (3.2)   |
| Coffee (g)   | 481 (226)   | 487 (216)   | 495 (213)   | 502 (215)   | 512 (225)   |
| Nulliparity n (%)                                      | 1525 (12.4) | 1249 (10.2) | 1224 (10.0) | 1211 (9.9)  | 1314 (10.7) |
| Leisure time PA level n (%)§                           |             |             |             |             |             |
| 1 (lowest)   | 1243 (23.7) | 1401 (20.3) | 1412 (18.8) | 1453 (19.0) | 1382 (19.0) |
| 2  | 1221 (23.3) | 1690 (24.5) | 1791 (23.8) | 1770 (23.1) | 1678 (23.0) |
| 3  | 1617 (30.8) | 2258 (32.8) | 2596 (34.5) | 2621 (34.3) | 2513 (34.5) |
| 4  | 575 (10.9)  | 794 (11.5)  | 893 (11.9)  | 984 (12.8)  | 847 (11.5)  |
| 5 (highest)  | 593 (11.3)  | 752 (10.9)  | 830 (11.0)  | 823 (10.8)  | 872 (12.0)  |
| Smoking status n (%) §                                 |             |             |             |             |             |
| Yes  | 1514 (25.7) | 1699 (22.4) | 1749 (21.3) | 1855 (22.2) | 2014 (25.0) |
| No   | 3026 (51.3) | 4186 (55.2) | 4646 (56.4) | 4574 (54.6) | 4152 (51.5) |
| Former   | 1356 (23.0) | 1699 (22.4) | 1838 (22.3) | 1943 (23.2) | 1892 (23.5) |
| Two or more Charlson's comorbidities <sup>23</sup> (%) | 1693 (13.8) | 1415 (11.5) | 1398 (11.4) | 1376 (11.2) | 1424 (11.6) |
| Educational level                                      |             |             |             |             |             |
| 10-12 years  | 830 (6.8)   | 815 (6.7)   | 842 (6.9)   | 893 (7.3)   | 807 (6.6)   |
| >12 years  | 953 (7.9)   | 1431 (11.8) | 1510 (12.4) | 1657 (13.6) | 1600 (13.2) |
| Other  | 459 (3.8)   | 394 (3.2)   | 356 (2.9)   | 323 (2.7)   | 341 (2.8)   |
| <b>Subcohort</b>                                       |             |             |             |             |             |
| Age at investigation                                   | 66.4 (6.2)  | 67.2 (6.7)  | 67.7 (6.7)  | 67.6 (6.8)  | 68.1 (6.9)  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                               | 25.8 (4.6)  | 25.7 (4.0)  | 25.8 (4.3)  | 26.0 (4.3)  | 26.3 (4.4)  |
| Intake per day**                                       |             |             |             |             |             |
| Energy (kcal)  | 1716 (612)  | 1827 (563)  | 1790 (524)  | 1808 (513)  | 1767 (530)  |
| Calcium (mg)   | 698 (156)   | 888 (161)   | 996 (165)   | 1116 (190)  | 1389 (297)  |
| Supplemental calcium(mg)††                             | 422 (155)   | 359 (188)   | 351 (188)   | 356 (185)   | 388 (177)   |
| Total calcium (mg)                                     | 748 (211)   | 932 (214)   | 1036 (215)  | 1160 (233)  | 1438 (329)  |
| Vitamin D (µg)   | 5.4 (2.0)   | 5.5 (1.9)   | 5.5 (1.6)   | 5.6 (1.7)   | 5.9 (2.0)   |
| Retinol (µg)   | 773 (606)   | 760 (592)   | 759 (511)   | 760 (445)   | 798 (433)   |
| Potassium (mg)   | 3.1 (0.55)  | 3.3 (0.53)  | 3.3 (0.49)  | 3.3 (0.52)  | 3.4 (0.56)  |
| Protein (g)  | 61.4 (7.6)  | 64.9 (6.1)  | 68.0 (5.9)  | 71.2 (5.9)  | 76.4 (6.6)  |
| Alcohol (g)  | 8.2 (8.4)   | 7.4 (6.8)   | 7.1 (7.2)   | 6.2 (5.8)   | 5.9 (6.6)   |
| Coffee (g)   | 428 (291)   | 430 (248)   | 446 (245)   | 471 (264)   | 498 (282)   |

Data shown is mean (SD) or n (%) where indicated.

PA=physical activity, BMI=body mass index.

\*Calcium intake by quintiles refers to the cumulative energy adjusted average dietary intake in the entire cohort.

†Energy adjusted average nutrient data was estimated with data from the baseline and the 1997 questionnaire.

‡Supplemental calcium (alone or in combination with vitamin D) was used by 10% participants.

§Information only available in the 1997 questionnaire.

¶Educational level "other" refers to vocational or other education.

\*\*Intake per day refers to the energy adjusted intake in the subcohort.

††Supplemental calcium was used by 610 participants.

**Table 2** | Rate of any fracture, hip fracture, and osteoporosis by quintiles of average cumulative intake\* of dietary calcium in the entire cohort, and the subcohort (SMCC)

|                                       | Quintile            |                     |                     |                     |                     | Per 300 mg calcium  |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                       | 1                   | 2                   | 3                   | 4                   | 5                   |                     |
| Calcium intake (mg)*                  | <751                | 751-882             | 882-996             | 996-1137            | >1137               | –                   |
| <b>First event any fracture</b>       |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Number of fractures                   | 3243                | 2941                | 2841                | 2872                | 2841                | 14 738              |
| Person-years at risk                  | 188 850             | 199 411             | 202 680             | 203 216             | 202 656             | –                   |
| Rate per 1000 person years            | 17.2 (16.6 to 17.8) | 14.7 (14.2 to 15.3) | 14.0 (13.5 to 14.5) | 14.1 (13.6 to 14.7) | 14.0 (13.5 to 14.5) | –                   |
| Age-adjusted HR (95% CI)†             | 1.25 (1.19 to 1.32) | 1.06 (1.00 to 1.11) | 1.0 (Reference)     | 1.00 (0.96 to 1.06) | 1.00 (0.95 to 1.06) | 0.92 (0.90 to 0.93) |
| Adjusted HR (95% CI)‡                 | 1.18 (1.12 to 1.25) | 1.04 (0.98 to 1.10) | 1.0 (Reference)     | 1.02 (0.96 to 1.07) | 1.00 (0.95 to 1.06) | 0.94 (0.92 to 0.96) |
| <b>Multiple event any fracture</b>    |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Number of fractures                   | 5 277               | 4 628               | 4 437               | 4 579               | 4 592               | 23 513              |
| Person-years at risk                  | 192 473             | 202 346             | 205 336             | 205 883             | 205 517             | –                   |
| Rate per 1000 person years            | 27.4 (26.7 to 28.2) | 22.8 (22.2 to 23.5) | 21.6 (21.0 to 22.3) | 22.2 (21.6 to 22.9) | 22.3 (21.7 to 23.0) | –                   |
| Age-adjusted HR (95% CI)†             | 1.14 (1.08 to 1.19) | 1.03 (0.98 to 1.08) | 1.0 (Reference)     | 1.03 (0.98 to 1.08) | 1.01 (0.96 to 1.06) | 0.96 (0.94 to 0.98) |
| Adjusted HR (95% CI)‡                 | 1.10 (1.05 to 1.16) | 1.03 (0.98 to 1.08) | 1.0 (Reference)     | 1.03 (0.98 to 1.09) | 1.01 (0.96 to 1.07) | 0.97 (0.95 to 0.99) |
| <b>First event hip fracture</b>       |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Number of fractures                   | 956                 | 751                 | 680                 | 730                 | 754                 | 3 871               |
| Person-years at risk                  | 205 895             | 214 001             | 217 223             | 217 228             | 215 638             | –                   |
| Rate per 1000 person years            | 4.6 (4.4 to 4.9)    | 3.5 (3.3 to 3.8)    | 3.1 (2.9 to 3.4)    | 3.4 (3.1 to 3.6)    | 3.5 (3.3 to 3.8)    | –                   |
| Age-adjusted HR(95% CI)†              | 1.51 (1.37 to 1.67) | 1.13 (1.01 to 1.24) | 1.0 (Reference)     | 1.07 (0.97 to 1.19) | 1.12 (1.01 to 1.24) | 0.88 (0.85 to 0.92) |
| Adjusted HR (95% CI)‡                 | 1.29 (1.17 to 1.43) | 1.09 (0.98 to 1.21) | 1.0 (Reference)     | 1.13 (1.01 to 1.26) | 1.19 (1.06 to 1.32) | 0.96 (0.92 to 1.00) |
| <b>Multiple event hip fracture</b>    |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Number of fractures                   | 1457                | 1175                | 1045                | 1116                | 1159                | 5952                |
| Person-years at risk                  | 206 332             | 214 458             | 217 521             | 217 567             | 215 994             | –                   |
| Rate per 1000 person years            | 7.1 (6.7 to 7.4)    | 5.5 (5.2 to 5.8)    | 4.8 (4.5 to 5.1)    | 5.1 (4.8 to 5.4)    | 5.4 (5.1 to 5.7)    | –                   |
| Age-adjusted HR(95% CI)†              | 1.30 (1.18 to 1.44) | 1.02 (0.92 to 1.44) | 1.0 (Reference)     | 1.04 (0.94 to 1.15) | 1.09 (0.98 to 1.20) | 0.92 (0.89 to 0.97) |
| Adjusted HR (95% CI)‡                 | 1.20 (1.05 to 1.37) | 1.01 (0.88 to 1.15) | 1.0 (Reference)     | 1.00 (0.87 to 1.15) | 1.12 (0.98 to 1.28) | 0.96 (0.91 to 1.01) |
| <b>SMCC osteoporosis</b>              |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Number of women with osteoporosis (%) | 93 (23.7%)          | 191 (22.2%)         | 230 (19.8%)         | 243 (18.5%)         | 255 (19.7%)         | 1 012 (20.2%)       |
| Number of women without osteoporosis  | 300                 | 669                 | 930                 | 1 072               | 1 039               | 4 010               |
| Age-adjusted OR (95% CI)‡             | 1.44 (1.08 to 1.90) | 1.22 (0.98 to 1.53) | 1.0 (Reference)     | 0.91 (0.75 to 1.13) | 0.96 (0.78 to 1.18) | 0.89 (0.80 to 0.99) |
| Adjusted OR (95% CI)‡                 | 1.47 (1.09 to 2.00) | 1.26 (0.99 to 1.60) | 1.0 (Reference)     | 0.92 (0.74 to 1.15) | 1.01 (0.81 to 1.27) | 0.84 (0.75 to 0.95) |

HR=hazard ratio, OR=odds ratio, CI=confidence interval.

\*Calcium intake by quintiles refers to the cumulative average intake in the entire cohort (SMC).

†Hazard ratios (95% CI) were determined in Cox proportional hazard analysis, analysing first events and multiple events separately. The hazard ratios were adjusted for age, total energy, retinol, alcohol intake, vitamin D intake, BMI, height, nulliparity, educational level, physical activity level, smoking status, calcium supplementation, previous fracture of any type before baseline, and Charlson's comorbidity index.

‡Osteoporosis was defined as when the T-score, determined at the total hip, femoral neck, or lumbar spine, was  $\leq -2.5$  standard deviations (SD) below the mean of a young adult reference range.<sup>14</sup> Odds ratios (95% CI) were estimated in logistic regression analysis. The adjusted model included age, physical activity level, smoking status, height, BMI, energy intake, intake of alcohol, retinol and vitamin D, supplemental calcium, supplemental calcium plus vitamin D, oestrogen replacement therapy, cortisone use, bisphosphonate use, a previous fracture of any type before baseline, nulliparity, educational level, and Charlson's comorbidity index.

### Additional information

Lifestyle information was obtained from the questionnaires. This included the use of postmenopausal oestrogen therapy and menopausal status, parity information, weight and height, smoking habits, and leisure time physical activity during the past year (with five pre-defined levels ranging from 1 hour per week to more than 5 hours per week). Physical activity collected in the 1997 questionnaire is valid compared with activity records and accelerometer data.<sup>23</sup> The educational level was determined with four categories: less than or equal to 9 years, 10 to 12 years, more than 12 years, and other education such as vocational.

ICD diagnosis codes were collated from the Swedish National Patient Registry (versions 8, 9, and 10) to calculate Charlson's comorbidity index.<sup>24,25</sup>

### Statistical analysis

For each participant follow-up time was accrued from baseline (1987-1990) until the date of fracture, date of death, date of leaving the study regions, or the end of the study period (31 December 2008). We estimated age adjusted and multivariable adjusted hazard ratios by Cox proportional hazards regression and odds ratios by logistic regression. We examined the relationship between quintiles of cumulative dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis. For comparison with previous studies<sup>7</sup> we also examined the effect of each 300 mg per day increment of calcium. In order to facilitate comparisons of the estimates the quintile cutoffs were defined in the entire Swedish Mammography Cohort, despite a higher average calcium intake in the subcohort. In a supplementary



**Table 3** | Adjusted hazard ratio (95% confidence interval) of any fractures and hip fractures by quintiles of total calcium intake (including supplements) and calibrated calcium intake in the entire cohort

|   |                         | Quintile            |                     |                 |                     |                     |
|---|-------------------------|---------------------|---------------------|-----------------|---------------------|---------------------|
|   |                         | 1                   | 2                   | 3               | 4                   | 5                   |
| <b>Total cumulative average calcium intake</b>      |                         |                     |                     |                 |                     |                     |
| Calcium intake (mg)                                 |                         | <765                | 765 to 903          | 903 to 1025     | 1025 to 1184        | >1184               |
| <b>First event fracture</b>                         |                         |                     |                     |                 |                     |                     |
| Any fracture  | Age adjusted HR(95% CI) | 1.26 (1.20 to 1.32) | 1.07 (1.02 to 1.13) | 1.0 (Reference) | 1.00 (0.95 to 1.06) | 1.04 (0.99 to 1.10) |
|   | Adjusted HR* (95% CI)   | 1.21 (1.15 to 1.27) | 1.05 (1.00 to 1.11) | 1.0 (Reference) | 1.02 (0.97 to 1.08) | 1.04 (0.99 to 1.10) |
| Hip fracture  | Age adjusted HR(95% CI) | 1.55 (1.40 to 1.70) | 1.11 (1.00 to 1.24) | 1.0 (Reference) | 1.03 (0.93 to 1.15) | 1.13 (1.02 to 1.25) |
|   | Adjusted HR* (95% CI)   | 1.37 (1.24 to 1.52) | 1.06 (0.95 to 1.18) | 1.0 (Reference) | 1.09 (0.98 to 1.22) | 1.15 (1.04 to 1.25) |
| <b>Multiple event fracture</b>                      |                         |                     |                     |                 |                     |                     |
| Any fracture  | Age adjusted HR(95% CI) | 1.15 (1.09 to 1.20) | 1.05 (1.00 to 1.10) | 1.0 (Reference) | 1.02 (0.97 to 1.08) | 1.04 (0.99 to 1.25) |
|   | Adjusted HR* (95% CI)   | 1.13 (1.07 to 1.19) | 1.05 (0.99 to 1.10) | 1.0 (Reference) | 1.04 (0.98 to 1.09) | 1.04 (0.99 to 1.10) |
| Hip fracture  | Age adjusted HR(95% CI) | 1.55 (1.43 to 1.67) | 1.13 (1.04 to 1.23) | 1.0 (Reference) | 1.04 (0.96 to 1.14) | 1.13 (1.04 to 1.23) |
|   | Adjusted HR* (95% CI)   | 1.27 (1.12 to 1.45) | 1.06 (0.93 to 1.20) | 1.0 (Reference) | 1.03 (0.90 to 1.18) | 1.13 (1.00 to 1.29) |
| <b>Calibrated cumulative average calcium intake</b> |                         |                     |                     |                 |                     |                     |
| Calcium intake (mg)*                                |                         | <769                | 769 to 867          | 867 to 951      | 951 to 1054         | >1054               |
| <b>First event fracture</b>                         |                         |                     |                     |                 |                     |                     |
| Any fracture  | Age adjusted HR(95% CI) | 1.31 (1.25 to 1.38) | 1.10 (1.04 to 1.16) | 1.0 (Reference) | 0.99 (0.95 to 1.05) | 1.00 (0.95 to 1.05) |
|   | Adjusted HR* (95% CI)   | 1.24 (1.18 to 1.32) | 1.07 (1.02 to 1.13) | 1.0 (Reference) | 1.00 (0.96 to 1.07) | 1.02 (0.96 to 1.07) |
| Hip fracture  | Age adjusted HR(95% CI) | 1.56 (1.41 to 1.72) | 1.17 (1.05 to 1.29) | 1.0 (Reference) | 1.08 (0.97 to 1.19) | 1.08 (0.98 to 1.20) |
|   | Adjusted HR* (95% CI)   | 1.32 (1.19 to 1.47) | 1.10 (0.98 to 1.22) | 1.0 (Reference) | 1.13 (1.02 to 1.26) | 1.17 (1.05 to 1.30) |
| <b>Multiple event fracture</b>                      |                         |                     |                     |                 |                     |                     |
| Any fracture  | Age adjusted HR(95% CI) | 1.17 (1.11 to 1.22) | 1.06 (1.01 to 1.12) | 1.0 (Reference) | 1.03 (0.98 to 1.08) | 1.01 (0.96 to 1.06) |
|   | Adjusted HR* (95% CI)   | 1.13 (1.07 to 1.20) | 1.06 (1.00 to 1.12) | 1.0 (Reference) | 1.03 (0.98 to 1.08) | 1.03(0.98 to 1.09)  |
| Hip fracture  | Age adjusted HR(95% CI) | 1.29 (1.17 to 1.43) | 1.04 (0.93 to 1.15) | 1.0 (Reference) | 1.02 (0.92 to 1.13) | 1.03 (0.94 to 1.14) |
|   | Adjusted HR* (95% CI)   | 1.15 (1.02 to 1.30) | 1.01 (0.90 to 1.14) | 1.0 (Reference) | 0.96 (0.85 to 1.10) | 1.05 (0.93 to 1.19) |

HR = hazard ratio, CI = confidence interval.

\*Hazard ratios (95% confidence interval) were determined in Cox proportional hazard analysis. The hazard ratios were adjusted for age, total energy, retinol, alcohol intake, vitamin D intake, BMI, height, nulliparity, educational level, physical activity level, smoking status, previous fracture of any type before baseline, and Charlson's comorbidity index. Calcium supplementation was only included in the model with the calibrated calcium intake.

analysis we analysed multiple fractures by calcium intake in a conditional risk set model for Cox regression.<sup>26</sup> We also re-ran our main analyses by use of total calcium intake and with a calibrated food frequency questionnaire calcium intake obtained by use of linear regression coefficients between food records (FR) and food frequency questionnaire (FFQ) ( $R_{iFR} = \alpha_{FR} + \beta_{FR} * FFQ_i$  (R reported calcium in FR,  $i$  individual)).<sup>27</sup> The proportional hazard assumptions in the Cox models were confirmed graphically by comparing Nelson-Aalen plots with Schoenfeld's test. Non-linear trends of hip fracture risk were additionally analysed using restricted cubic spline Cox regression. We used four knots placed at percentiles 5, 35, 65, and 95 of the cumulative average calcium intake.<sup>28</sup> The reference level was set to 800 mg of calcium, which corresponds to the recommended daily intake for Swedish women older than 50 years.<sup>3</sup>

In the analysis of fractures in the full cohort, the multivariable models included age, total energy, intake of retinol, alcohol, and vitamin D, body mass index, height (all continuous), educational level ( $\leq 9$  years, 10-12 years,  $>12$  years, other), nulliparity (yes or no), calcium supplement use (yes or no), physical activity (five categories), smoking status (never, former, current), fracture of any type before baseline (yes or no),

and Charlson's comorbidity index (continuous, 1 to 16).<sup>24,25</sup> Other potential covariates such as menopausal status, potassium intake, protein intake, and coffee consumption in the multivariable models only marginally changed the relations and were not included in the model. Covariates were treated as time dependent variables. Covariates not assessed in the baseline food frequency questionnaire (such as smoking habits and physical activity) were imputed by the Markov chain Monte Carlo multiple imputation method. Sensitivity analysis with restriction to non-missing data did not alter our interpretation of the results. In the clinical subcohort with osteoporosis as the outcome, covariates related to medication (use or non-use of supplemental calcium and vitamin D, oestrogen replacement therapy, cortisone, or bisphosphonates) were additionally included in the multivariable model.

Effect measure modification between dietary calcium and vitamin D intake was investigated by including a product interaction term in multivariable models and performing likelihood ratio tests of its contribution in nested models. Stratified analyses were thereafter performed by the median cut-off value 4.4  $\mu\text{g/day}$  of dietary vitamin D intake.

Given that calcium supplementation in a recent meta-analysis of randomised trials increased

cardiovascular disease events<sup>29</sup> and also given that cardiovascular disease is associated with an increased risk of fracture<sup>30</sup> we considered the potential competing risk problem from mortality by the method of Fine and Gray<sup>31</sup> and by cumulative incidence curves.<sup>32</sup> The sub hazard ratios were similar to the hazard ratios from the ordinary Cox regression (data not shown), suggesting no effect of competing risks.

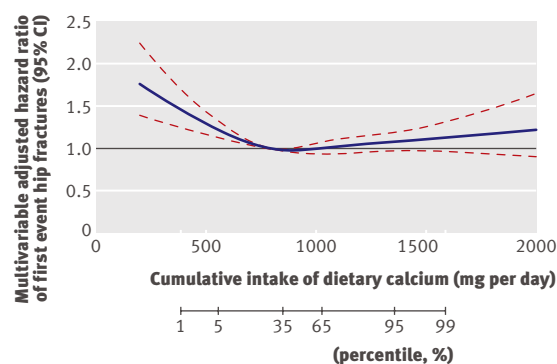
The statistical analysis was performed with STATA release 11 (StataCorp, College Station, Texas, USA) and SAS version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

## RESULTS

Table 1 shows the characteristics of the study participants by quintiles of dietary calcium intake. With increasing quintiles of calcium intake the reported intake for most other nutrients also increased. Small differences were present for calcium supplement use, comorbidity, educational level, smoking status, and physical activity level between quintiles.

During a median of 19.2 years of follow-up and 996 800 person years at risk, 14 738 women (24%) experienced any type of first fracture and 5043 (8%) experienced two or more fractures. For hip fractures the corresponding numbers were 3871 (6%) and 1368 (2%) during a median of 19.8 years of follow-up and 1 069 980 person years at risk. In the subcohort, 1012 (20%) of the participants were classified as osteoporotic.

There was an apparent decrease in risk for every 300 mg increase of dietary calcium intake (table 2) but the associations were non-linear ( $P < 0.001$  for calcium intake as a quadratic term). The rate of first fractures and prevalence of osteoporosis were highest in the lowest quintile of dietary calcium intake (table 2). Within this quintile, compared with the third (table 2),



**Fig 2** || Multivariable adjusted spline curve for relation between cumulative average intake of dietary calcium and time to first hip fracture. Multivariable adjusted hazard ratio indicated by solid line and 95% confidence interval by dashed lines. Models were adjusted for age, total energy, retinol, alcohol intake, vitamin D intake, BMI, height, nulliparity, educational level, physical activity level, smoking status, calcium supplementation, previous fractures, and Charlson's comorbidity index. Asterisks on x axis correspond to first (387 mg) and 99th (1591 mg) percentile of the cumulative intake of calcium. Reference value for estimation set at 800 mg, which corresponds to Swedish recommended level of calcium intake for women older than 50 years<sup>3</sup>

the multivariable adjusted hazard ratio for any fracture was 1.18 (95% confidence interval 1.12 to 1.25) and for hip fracture 1.29 (1.17 to 1.43). These estimates were somewhat weaker when we analysed multiple fracture events (table 2). Within the lowest quintile, the risk of fracture increased for every 100 mg decrease in calcium intake, with a multivariable adjusted hazard ratio of 1.08 (1.04 to 1.11) for any first fracture and 1.07 (1.01 to 1.13) for first hip fracture ( $P=0.19$  and  $P=0.32$ , respectively, for the quadratic term of calcium intake). The lowest quintile of dietary calcium intake was also associated with an increased risk of osteoporosis (adjusted odds ratio 1.47, 95% confidence interval 1.09 to 2.00).

In the highest quintile of calcium intake, the rate of fracture of any type and the rate of osteoporosis were similar to those in the third quintile (table 2), whereas the hip fracture rate was raised in the highest quintile (hazard ratio 1.19, 95% confidence interval 1.06 to 1.32). The non-linear association between dietary calcium intake and first hip fracture rate is further illustrated by the spline curve in fig 2. Neither quintiles of total calcium intake (including supplements) nor the use of calibrated dietary calcium intake essentially changed the estimated hazard ratios for fracture, although the higher fracture rate at low intake levels became more pronounced (table 3). The results also remained essentially unchanged after exclusion of women with a previous fracture of any type before the hip fracture event after baseline, or when the analysis was restricted to specific age intervals (<70, 70-80, >80 years).

Vitamin D intake modified the associations between calcium intake and the rate of fractures of any type ( $P_{\text{interaction}} = 0.01$ ) and at the hip ( $P_{\text{interaction}} = 0.02$ ), but not the odds of osteoporosis. Although the association between dietary calcium intake and fracture rate was similar both with a vitamin D intake below and above the median, there was a tendency towards a higher hip fracture rate within the lowest quintile of dietary calcium intake in combination with a low dietary vitamin D intake (table 4).

## DISCUSSION

### Principal findings

These findings show an association between a low habitual dietary calcium intake (lowest quintile) and an increased risk of fractures and of osteoporosis. Above this base level, we observed only minor differences in risk. The rate of hip fracture was even increased in those with high dietary calcium intakes.

### Strengths and weaknesses of the study

Strengths of our study include the population based prospective design with both fractures and osteoporosis as outcomes, and repeated measurements of calcium intake, together with a large number of potential covariates. Incident fractures were traced through national healthcare registries and deterministic record linkage, permitting almost complete case ascertainment. We have adjusted for several important

**Table 4** | Adjusted hazard ratio (95% confidence interval) of any fractures and hip fractures by quintiles of cumulative average calcium intake in the entire cohort, stratified by reported dietary intake of vitamin D

|                                 | Quintile            |                     |                 |                     |                     | Per 300 mg calcium  |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                 | 1                   | 2                   | 3               | 4                   | 5                   |                     |
| Calcium intake (mg)             | <751                | 751 to 882          | 882 to 996      | 996 to 1137         | >1137               | –                   |
| <b>First event any fracture</b> |                     |                     |                 |                     |                     |                     |
| Low† vitamin D intake           |                     |                     |                 |                     |                     |                     |
| Adjusted HR‡ (95% CI)           | 1.21 (1.13 to 1.30) | 1.07 (1.00 to 1.15) | 1.0 (Reference) | 1.05 (0.97 to 1.14) | 0.98 (0.90 to 1.07) | 0.91 (0.88 to 0.94) |
| High† vitamin D intake          |                     |                     |                 |                     |                     |                     |
| Adjusted HR‡ (95% CI)           | 1.16 (1.07 to 1.26) | 1.00 (0.92 to 1.08) | 1.0 (Reference) | 0.98 (0.91 to 1.06) | 0.99 (0.92 to 1.06) | 0.95 (0.93 to 0.98) |
| <b>First event hip fracture</b> |                     |                     |                 |                     |                     |                     |
| Low† vitamin D intake           |                     |                     |                 |                     |                     |                     |
| Adjusted HR‡ (95% CI)           | 1.39 (1.21 to 1.59) | 1.09 (0.94 to 1.27) | 1.0 (Reference) | 1.09 (0.93 to 1.28) | 1.20 (1.01 to 1.43) | 0.92 (0.85 to 0.97) |
| High† vitamin D intake          |                     |                     |                 |                     |                     |                     |
| Adjusted HR‡ (95% CI)           | 1.17 (1.00 to 1.37) | 1.08 (0.92 to 1.26) | 1.0 (Reference) | 1.15 (1.00 to 1.33) | 1.17 (1.01 to 1.34) | 1.00 (0.95 to 1.06) |

HR=hazard ratio, CI=confidence interval.

†Vitamin D intake was defined as below (low) or above (high) 4.4 µg per day reported dietary vitamin D intake.

‡Hazard ratios (95% CI) were determined in Cox proportional hazard analysis. Adjusted hazard models included age, total energy, retinol, alcohol intake, vitamin D intake, BMI, height, nulliparity, educational level, physical activity, smoking status, calcium supplementation, previous fracture of any type before baseline, and Charlson's comorbidity index.

covariates such as nulliparity, smoking, socioeconomic status, physical activity, nutrients other than calcium, educational level, and comorbidity, but residual confounding still remains a possible limitation. Dietary assessment methods are prone to a number of limitations, affecting both the precision and accuracy of the measurement. A food frequency questionnaire is used to assess the habitual intake of diet in larger studies, and a recent review concluded that it was a valid method for assessing dietary mineral intake, particularly for calcium.<sup>33</sup> The food frequency questionnaire may overestimate calcium intake<sup>22</sup> and the threshold of calcium intake detected in our analyses may therefore be somewhat exaggerated. Moreover, misclassification of study participants according to calcium intake may have introduced a conservative bias to our estimates of association. The observational study design precludes conclusions regarding causality. Our results might not apply to other people of different ethnic origins or to men.

#### Strengths and weaknesses in relation to other studies

The large size of this study enabled us to define a threshold of dietary calcium intake with better precision than in previous studies. The results from previous prospective cohort studies on the relation between dietary calcium intake and fracture risk are contradictory. British women older than 50 years had an increased risk of fractures (self reported five years after study entry) at calcium levels below 700 mg compared with a reference level of 1200 mg.<sup>34</sup> Other large prospective cohort studies<sup>9,35,21</sup> and one meta-analysis<sup>7</sup> reported no association between calcium intake and fracture risk.

Vitamin D enhances the renal conservation and intestinal absorption of calcium.<sup>1</sup> Our results suggest that the optimal level for calcium intake for the prevention of osteoporotic fracture is higher when dietary vitamin D intake is low. This finding has not been

shown<sup>21</sup> or investigated<sup>35</sup> in previous prospective studies but accords with findings in randomised co-supplementation trials.<sup>6,7</sup> Circulating vitamin D levels are only to a lesser extent determined by the dietary intake of vitamin D.<sup>36–38</sup> Nonetheless, dietary calcium intake was only associated with bone mineral density in women with serum vitamin D values less than 50 nmol/L in the large NHANES III cohort.<sup>39</sup>

#### Possible explanations and implications

The present results may reflect a situation when a moderate intake of calcium combined with adequate intake of other micronutrients is sufficient to meet the structural and functional demands of the skeleton. High levels of intake did not further decrease the rate of fracture, and might even increase the rate of hip fractures, although this result should be cautiously interpreted. The finding might be explained by a reverse causation phenomenon; that is, women with a higher predisposition for osteoporosis may have deliberately increased their intake of calcium rich foods. We tried to avoid this bias by restricting the analysis to women with first fracture events. If it exists, this bias would probably have also been reflected in a higher rate of other types of fractures, not only hip fractures. Furthermore, few participants had knowledge of their bone mineral density (which could have influenced the dietary habits) since general screening of osteoporosis with bone mineral density scans does not exist in Sweden. Moreover, use of supplemental calcium has been associated with higher rates of hip fracture both in a cohort study<sup>40</sup> and in randomised controlled trials.<sup>7,8,41</sup> The high calcium intake can reduce the enlargement of the appendicular bones that generally occurs with ageing as a mechanical compensation for a decline in bone mineral density.<sup>8</sup> Furthermore, high calcium doses slow bone turnover and also reduce the number of active bone remodelling sites.<sup>42</sup> This situation can lead to a delay of bone repair caused by fatigue, and thus increase the

## WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

Meta-analyses of randomised trials have found that supplemental calcium does not reduce the risk of fracture in community dwelling women

Meta-analyses of previous cohort studies have not established a reduction in fracture or osteoporosis risk with increasing calcium intake

Dietary nutrient estimates are imprecise, and large studies are therefore needed to detect thresholds in risk of fracture and osteoporosis

## WHAT THIS STUDY ADDS

Dietary calcium intakes below approximately 700 mg per day in women were associated with an increased risk of hip fracture, any fracture, and of osteoporosis

The highest reported calcium intake did not further reduce the risk of fractures of any type, or of osteoporosis, but was associated with a higher rate of hip fracture

risk of fractures independent of bone mineral density.<sup>42</sup>

The two dimensional DXA measurement precluded us from accurately determining associations between calcium intake and bone size, and specific associations with cortical and trabecular bone.<sup>43</sup>

Our observational data suggest that in the prevention of osteoporotic fractures emphasis should be placed on individuals with a low intake of calcium rather than increasing the intake of those already consuming satisfactory amounts, as previously argued by Prentice.<sup>44</sup> Further research is needed—for instance, a randomised study with a factorial design that considers low baseline levels of calcium in combination with calcium supplements.

## Conclusions

Incremental increases in calcium intake above the level corresponding to the first quintile of our female population were not associated with a further reduction of osteoporotic fracture rate.

**Contributors:** KM and EW designed the study, analysed and interpreted the data, and drafted the manuscript. AW contributed to the study design, analysis and interpretation of the data, and writing of the manuscript. LB, HMa, HM, and RG interpreted the data and made significant contributions to drafts of the manuscript. All authors had full access to all data (including statistical reports and tables) in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. EW and KM are guarantors.

**Funding:** Supported by the Swedish Research Council, grant numbers 2008-2202 and 2009-6281. The funding source was not involved in the design, conduct or interpretation of the study, or in the writing of the submitted work.

**Competing interests:** All authors have completed the Unified Competing Interest form at [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

**Ethical approval:** The study was approved by the regional ethics committees at Uppsala University, Uppsala, and Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, and all participants gave their informed consent. Data sharing: No additional data available.

1 Cashman KD. Diet, nutrition, and bone health. *J Nutr* 2007;137(suppl 11):2507-12S.

2 NHS Choices. Vitamins and minerals: calcium. [www.nhs.uk/conditions/vitamins-minerals/pages/calcium.aspx](http://www.nhs.uk/conditions/vitamins-minerals/pages/calcium.aspx)

- 3 Anonymous. *Nordic nutrition recommendations 2004. Integrating nutrition and physical activity*. 4th ed. Nordic Council of Ministers, 2004.
- 4 Yates AA, Schlicker SA, Suitor CW. Dietary reference intakes: the new basis for recommendations for calcium and related nutrients, B vitamins, and choline. *J Am Diet Assoc* 1998;98:699-706.
- 5 Department of Health and Ageing (Australia), National Health and Medical Research Council (Australia), Ministry of Health (New Zealand). Nutrient reference values for Australia and New Zealand, including recommended dietary intakes. 2006. [www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/file/publications/synopses/n35.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/n35.pdf)
- 6 Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
- 7 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1780-90.
- 8 Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int* 2008;19:1119-23.
- 9 Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Mineral Res* 1997;12:1321-9.
- 10 Xu L, McElduff P, D'Este C, Attia J. Does dietary calcium have a protective effect on bone fractures in women? A meta-analysis of observational studies. *Br J Nutr* 2004;91:625-34.
- 11 Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Long-term dietary calcium intake and breast cancer risk in a prospective cohort of women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:277-82.
- 12 Calltorp J, Adami HO, Astrom H, Fryklund L, Rossner S, Trolle Y, et al. Country profile: Sweden. *Lancet* 1996;347:587-94.
- 13 Gedeberg R, Engquist H, Berglund L, Michaëlsson K. Identification of incident injuries in hospital discharge registers. *Epidemiology* 2008;19:860-7.
- 14 Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994;4:368-81.
- 15 Melhus H, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Berglund L, Mallmin H, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2637-45.
- 16 Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Long-term meat intake and risk of breast cancer by oestrogen and progesterone receptor status in a cohort of Swedish women. *Eur J Cancer* 2009;45:3042-6.
- 17 Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Conjugated linoleic acid intake and breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish women. *Am J Clin Nutr* 2009;90:556-60.
- 18 Bergström L, Kylberg E, Hagman U, Erikson H, Bruce Å. The food composition database KOST: the National Administration's information system for nutritive values of food. [Swedish]. *Vår Föda* 1991;43:439-47.
- 19 Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl 4):1220-8S.
- 20 Hu FB, Stamper MJ, Rimm E, Ascherio A, Rosner BA, Spiegelman D, et al. Dietary fat and coronary heart disease: a comparison of approaches for adjusting for total energy intake and modeling repeated dietary measurements. *Am J Epidemiol* 1999;149:531-40.
- 21 Michaëlsson K, Melhus H, Bellocco R, Wolk A. Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone* 2003;32:694-703.
- 22 Messerer M, Johansson SE, Wolk A. The validity of questionnaire-based micronutrient intake estimates is increased by including dietary supplement use in Swedish men. *J Nutr* 2004;134:1800-5.
- 23 Orsini N, Bellocco R, Bottai M, Hagstromer M, Sjoström M, Pagano M, et al. Validity of self-reported total physical activity questionnaire among older women. *Eur J Epidemiol* 2008;23:661-7.
- 24 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
- 25 Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi J, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005;43:1130-9.
- 26 Cleves M. Analysis of multiple failure-time survival data. 2009. [www.stata.com/support/faqs/stat/stmfail.html](http://www.stata.com/support/faqs/stat/stmfail.html)
- 27 Kaaks R, Ferrari P, Ciampi A, Plummer M, Riboli E. Uses and limitations of statistical accounting for random error correlations, in the validation of dietary questionnaire assessments. *Public Health Nutr* 2002;5:969-76.
- 28 Stata Corporation. Stata reference manual, release 11. Stata Press, 2009.
- 29 Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*;341:c3691.

- 30 Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, Byberg L, Garmo H, Ahlbom A, et al. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA* 2009;302:1666-73.
- 31 Fine J, Gray R. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509.
- 32 Lin DY. Non-parametric inference for cumulative incidence functions in competing risks studies. *Stat Med* 1997;16:901-10.
- 33 Serra-Majem L, Pfrimer K, Doreste-Alonso J, Ribas-Barba L, Sanchez-Villegas A, Ortiz-Andrellucchi A, et al. Dietary assessment methods for intakes of iron, calcium, selenium, zinc and iodine. *Br J Nutr* 2009;102 (suppl 1):38-55S.
- 34 Key TJ, Appleby PN, Spencer EA, Roddam AW, Neale RE, Allen NE. Calcium, diet and fracture risk: a prospective study of 1898 incident fractures among 34 696 British women and men. *Public Health Nutr* 2007;10:1314-20.
- 35 Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:504-11.
- 36 Burgaz A, Åkesson A, Öster A, Michaëlsson K, Wolk A. Associations of diet, supplement use, and ultraviolet B radiation exposure with vitamin D status in Swedish women during winter. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1399-404.
- 37 Burgaz A, Åkesson A, Michaëlsson K, Wolk A. 25-hydroxyvitamin D accumulation during summer in elderly women at latitude 60°N. *J Int Med* 2009;266:476-83.
- 38 Snellman G, Melhus H, Gedeberg R, Olofsson S, Wolk A, Pedersen NL, et al. Seasonal genetic influence on serum 25-hydroxyvitamin D levels: a twin study. *PLoS ONE* 2009;4:e7747.
- 39 Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Mineral Res* 2009;24:935-42.
- 40 Cumming RG, Cummings SR, Nevitt MC, Scott J, Ensrud KE, Vogt TM, et al. Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1997;145:926-34.
- 41 Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Reid HE, Bava U, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006;119:777-85.
- 42 Kanis JA, Passmore R. Calcium supplementation of the diet—II. *BMJ* 1989;298:205-8.
- 43 Griffith JF, Engelke K, Genant HK. Looking beyond bone mineral density: imaging assessment of bone quality. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1192:45-56.
- 44 Prentice A. Diet, nutrition and the prevention of osteoporosis. *Public Health Nutr* 2004;7:227-43.

Accepted: 28 February 2011







Revista Contacto Científico

Vol 1 / N°3 / agosto 2011