

García Quetglas E¹, Urdaneta Abate M¹, Sádaba Díaz de Rada B¹, Landecho Acha M², Lucena Ramírez F², Azanza Perea JR¹

¹ Servicio de Farmacología Clínica - Clínica Universidad de Navarra

² Departamento de Medicina Interna - Clínica Universidad de Navarra

Importancia del tipo de formulación de los preparados de calcio y vitamina D en la prevención y tratamiento de la osteoporosis

Correspondencia: Emilio García Quetglas - Servicio de Farmacología Clínica - Clínica Universidad de Navarra - Avda. Pio XII, s/n - 31008 Pamplona
Correo electrónico: egquetglas@unav.es

Resumen

La mayoría de los ciudadanos europeos no cumplen con un adecuado aporte de calcio y vitamina D en sus dietas, por lo que los suplementos de ambos pueden ayudar a cubrir las necesidades. El déficit de vitamina D puede conducir a una menor absorción de calcio, un aumento del remodelado óseo y un incremento de la pérdida de masa ósea; además, el déficit de vitamina D reduce la función muscular y aumenta el riesgo de caídas. El carbonato de calcio es la forma farmacéutica de uso más común, debido a su perfil coste/eficacia, de administrar suplementos de calcio en nuestro medio. Otras sales como el lactato y gluconato presentan una menor concentración del elemento y son poco prácticas. El objeto del presente artículo es poner de manifiesto la relevancia de la asociación calcio-vitamina D, su protagonismo en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, así como las formas farmacéuticas más frecuentes y útiles para su uso clínico.

Palabras clave: *Suplementos calcio, Vitamina D, Osteoporosis, Postmenopausia.*

Importance of the type of formulation of the preparations of calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis

Summary

Most Europeans do not meet the adequate intake for calcium and vitamin D; supplementation of both can help to meet requirements. Inappropriate intake can lead to reduced calcium absorption, higher bone remodeling rates and increased bone mass loss. Also, vitamin D deficit has been linked to reduced muscle function and increased risk of falling. Calcium from carbonate is the most common form, due to its cost-effectiveness profile, of calcium supplement for choice. Calcium lactate and gluconate are less concentrated forms of calcium and are not practical oral supplements. The purpose of the present article is to examine the importance of the combination calcium-vitamin D its role in the prevention and management of osteoporosis and the most common and useful formulations for its clinical use.

Key words: *Calcium supplements, Vitamin D, Osteoporosis, Postmenopause.*

1. Introducción

La prevención de la osteoporosis continúa siendo una de las asignaturas pendientes de salud pública y que va adquiriendo mayor relevancia conforme la población envejece. Este trastorno se caracteriza por una mayor fragilidad ósea y el incremento del riesgo de presentar fracturas, localizadas con mayor frecuencia a nivel de columna y cadera aunque cualquier hueso puede verse afecto¹. En nuestro país, la incidencia anual de fracturas de cadera por este motivo es de 400 casos por 100.000 mujeres mayores de 50 años. La fractura vertebral es la fractura osteoporótica con una mayor incidencia en la mujer y en el varón. Su incidencia anual es de 1.250 casos por 100.000 mujeres y ha demostrado ser un importante factor de riesgo de otras fracturas osteoporóticas e incluso de mortalidad².

El calcio y la vitamina D son los nutrientes de mayor importancia y absolutamente imprescindibles para adquirir y mantener una óptima salud ósea. El aporte de calcio y vitamina D resulta crítico durante toda la vida; primero para conseguir una masa ósea adecuada en cantidad y calidad y, posteriormente, cuando a partir de los 30 años ésta comienza a disminuir. Desafortunadamente, al menos entre la población de los países teóricamente desarrollados, un 85-90% de la población femenina no ingiere suficiente calcio y más de un 50% de la población de mujeres postmenopáusicas osteoporóticas presenta cifras de vitamina D inadecuadas^{3,4}.

Al margen de su relevancia en el metabolismo óseo, el calcio es esencial para la actividad neuromuscular, coagulación sanguínea y adecuada función cardíaca. Como ya se ha señalado es un componente vital de la arquitectura ósea y necesario para el correcto depósito de minerales a lo largo

de toda la vida. Más de un 99% del calcio presente en el organismo se encuentra en los huesos y dientes, ejerciendo la función de reservorio. Cuando el aporte dietético no es adecuado para el mantenimiento de los niveles del líquido extracelular (LEC) y plasma, necesarios para el mantenimiento de las funciones vitales en las que participa, se activan los mecanismos para la obtención del calcio a partir del reservorio óseo, por lo se produce un balanceo óseo negativo. El calcio se absorbe en el intestino delgado con la ayuda de la vitamina D. Se elimina a través de excreción renal aunque en una pequeña proporción se encuentra en heces. El riñón no solo participa en la excreción, sino en el conjunto del manejo de calcio, aumentando la excreción o la reabsorción según convenga a la homeostasis corporal de calcio.

2. Calcio

2.1. Déficit de calcio en la nutrición

Las necesidades de calcio para un adulto se reflejan en el aporte diario necesario para mantener la homeostasis del calcio y la integridad del esqueleto. El aporte necesario para un europeo adulto es de 800 mg diarios⁵. Tras la menopausia, los requerimientos aumentan hasta al menos 1.000 mg/día^{6,7}, aunque la OMS cifra su recomendación para la mujer europea postmenopáusica en 1.300 mg/día^{8,9}.

Aquellas personas que no obtienen calcio suficiente del aporte dietético deben suplementar éste con el fin de alcanzar los requerimientos diarios mínimos. La evidencia sugiere que el ciudadano medio no alcanza ni el límite bajo del aporte diario recomendado. Las mujeres que se encuentran en la década de los cuarenta refieren un aporte cálcico de un 50% del recomendado en mujeres postmenopáusicas¹⁰. En un estudio realizado en nueve países europeos para constatar el aporte

Tabla 1. Formulaciones de suplementos de calcio actualmente comercializadas en nuestro país

Formulación	Contenido en calcio (%)	Dosis diaria recomendada (mg de Ca)	Intervalo de administración (h)	Dosis contenida en unidad (mg de Ca)	Forma en asociación o no con vit. D
Carbonato	40	500-1.200	24	500	- Sin asociación - Vitamina D
Fosfato	38,8	1.200	24	1.200	- Sin asociación - Vitamina D
Pidolato	13,5	1.000-1.500	8-12	500	- Sin asociación - Vitamina D
Lactato	12,9	500-1.000	6-12	250	- Vitamina D
Lactogluconato	6,8	1.000	24	500	- Carbonato + Vitamina D
Glubionato	6,5	500-1.500	24	500	- Carbonato

dietético de calcio en la mujer postmenopáusicas y osteoporóticas europeas, los resultados indican que únicamente un 37,2% de la población estudiada se encuentra en tratamiento con suplementos de calcio (64,2% de la población española). Sin embargo, exclusivamente el 19,1% de las encuestadas alcanza los 1.300 mg diarios recomendados por la OMS (en nuestro país, un 50% de las pacientes en tratamiento con suplementos, reciben entre 800-1.300 mg y un 28%, dosis superiores a 1.300 mg/día). Entre la población de edad superior a 75 años, solamente un 17,1% cumplen con los requisitos recomendados mientras que entre las menores de 75 años la cifra se sitúa en un 20,5%⁴.

2.2. Suplementos de calcio

Con el fin de asegurar un correcto aporte de calcio, existen un variado grupo de suplementos cálcicos actualmente comercializados en nuestro país (Tabla 1). Los más comúnmente utilizados y mejor estudiados son las formas carbonato y citrato, aunque ésta última no se encuentra disponible en nuestro medio; si bien es verdad que algunos preparados contienen ácido cítrico como excipiente que puede facilitar la transformación de carbonato en citrato. La biodisponibilidad del ión calcio es de un 20-30%, absorbiéndose en duodeno y yeyuno, a través de un mecanismo de transporte activo dependiente del calcitriol y de un mecanismo de difusión pasiva. El mecanismo de absorción del calcio es un proceso saturable, por lo que a dosis próximas a los 500 mg, la absorción disminuye intensamente. La absorción presenta una eficiencia variable ya que depende de multitud de factores, entre otros: dieta, edad, tasa de crecimiento, vitamina D contenida en la dieta y requerimientos de calcio. Los alimentos ricos en glucosa, lactosa o galactosa incrementan notablemente la biodisponibilidad del calcio.

La absorción de una determinada sal de calcio depende por una parte, de su capacidad de disociación, distinta para las diversas sales y ligeramente favorable a las formas citrato y pidolato, y por otra de su capacidad de disolución. Existen marcadas diferencias en la disolución de los preparados de los suplementos cálcicos, en principio supuestamente debidas a diferencias en la formulación farmacéutica, aunque la experiencia demuestra que tampoco todas las preparaciones de una misma sal exhiben equivalente absorción¹¹⁻¹³.

El carbonato cálcico posee la proporción de calcio elemento más elevada entre las distintas sales¹⁴. Esto se traduce, desde la perspectiva del paciente, en la necesidad de un menor requerimiento de comprimidos diarios para alcanzar la dosis prevista. La manera de asegurar una absorción óptima es ingerir los comprimidos con las comidas, dividiendo aquellas dosificaciones superiores a 500 mg en varias tomas. La secreción ácida gástrica y, en definitiva, el pH gástrico, juega un papel muy importante en la disociación intestinal del carbonato, siendo que en estas circunstancias la biodisponibilidad de las formas carbonato y citrato resulta ser equivalente^{11,15}. Sin embargo, otros estudios señalan que la forma citrato, incluso bajo estas circunstancias presenta una mejor biodisponibilidad que el carbonato, aunque los propios autores señalan que estas diferencias pueden deberse a déficits de la secreción ácida gástrica en los individuos participantes en el estudio¹⁶. Este hecho adquiere una relativa importancia en pacientes ancianos, con hipo o aclorhidria o gastrectomizados, en los que la biodisponibilidad de la forma carbonato puede encontrarse disminuida. Un estudio cruzado y aleatorizado, demuestra que el inhibidor de la bomba de protones, omeprazol, disminuye notablemente la fracción de calcio

absorbido a partir de carbonato cálcico, en mujeres postmenopáusicas, tras ayunas de 12 horas¹⁷. Además, otro estudio de casos-controles pone de manifiesto que tratamientos a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones, especialmente cuando se utilizan a dosis elevadas, se asocian con un incremento del riesgo de fractura de cadera¹⁸.

Los suplementos de calcio son generalmente bien tolerados. Sin embargo, un informe reciente de la Iniciativa por la Salud de la Mujer (WHI) de EEUU, desvela la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de efectos adversos gastrointestinales (gases, distensión abdominal, estreñimiento) entre las pacientes a las que se administró placebo y a las que se administró la combinación calcio/vitamina D¹⁹. En la práctica clínica, hasta un 50% de los pacientes refieren síntomas gastrointestinales: estreñimiento, flatulencia y distensión abdominal tras la ingesta de estos preparados. Habitualmente la forma carbonato se asocia con una mayor frecuencia a estos efectos adversos, aunque también se recomienda la sustitución de la forma citrato por carbonato, si estos síntomas aparecen asociados a la primera²⁰. Adicionalmente, en los pacientes que refieren mala tolerancia, se recomienda iniciar la asociación calcio/vitamina D a dosis bajas, para posteriormente ir incrementándola, hasta alcanzar la dosis requerida en el plazo de 1-2 meses.

Precisamente, ciertos estudios sobre la seguridad de estos compuestos¹⁹ han generado controversia en referencia hasta que punto los suplementos de calcio y vitamina D incrementan el riesgo de litiasis renal. Las pacientes aleatorizadas a recibir 1.000 mg/día de calcio y 400 UI/día de vitamina D₃ presentaron un riesgo de un 17% superior de padecer litiasis renal con respecto al grupo placebo. Sin embargo, aparentemente las mujeres incluidas en el grupo tratado con suplementos se automedicaban en una proporción importante, alcanzando una ingesta de calcio diaria próxima a los 2.000 mg/día. Estudios recientes sugieren que una dieta pobre en calcio si que puede incrementar el riesgo de litiasis²¹. Es recomendable ingerir los suplementos con comida para facilitar la unión del calcio a oxalatos en el intestino y no exceder la dosis máxima recomendada.

Un estudio recientemente publicado ha otorgado a los suplementos de calcio el dudoso protagonismo de transformarse en un factor de riesgo cardiovascular independiente, aunque esta afirmación se encuentra lejos de estar demostrada²² y ha sido posteriormente enjuiciada por otros autores²³. En todo caso, no debe obviarse considerar la ingesta alimentaria de calcio asumida por cada paciente antes de calcular la dosis necesaria de suplementos.

3. Vitamina D

3.1. Fisiología

La vitamina D influye notablemente en la adecuada salud ósea. Entre sus funciones destacan: la regulación de la absorción intestinal de calcio y la estimulación de la resorción en el caso que sea necesario aumentar la concentración de calcio

sérico; también contribuye a mantener las cifras normales de calcio y fósforo en sangre. La radiación UV B es absorbida por el 7-dehidrocolesterol que reside en la piel para formar la previtamina D₃. La previtamina D₃, compuesto por otro lado inestable, es rápidamente transformada por efecto del calor en vitamina D₃²⁴. La vitamina D₃ alcanza el espacio extracelular y desde aquí los capilares donde se une a la proteína transportadora de vitamina D (DBP)²⁵. Una vez en los capilares, la vitamina D alcanza el hígado, donde sufre una hidroxilación que resulta en la formación de 25-hidroxivitamina D [25(OH) D]. La 25(OH) D nuevamente se une a la DBP y progresa hasta el riñón donde es transportada y liberada en la célula tubular renal e hidroxilada, nuevamente, formando la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂ D]²⁶. Esta es la forma biológicamente activa de la vitamina D y que es responsable de la homeostasis del calcio. La vitamina D contenida en los alimentos alcanza el sistema linfático por los quilomicrones, entrando en el torrente circulatorio y fijándose a la DBP²⁶. Desde aquí alcanzará posteriormente el hígado y riñón para transformarse en la forma activa de la vitamina D.

Las fuentes naturales principales de vitamina D son la luz solar y la dieta alimentaria (< 10%) que incluye fundamentalmente: pescados azules como el salmón, jurel, atún, bonito, caballa, sardinas y otros alimentos fortificados como leche, yogures y algunos cereales^{25,27}. Pese al gran consumo de pescados azules, las encuestas de hábitos alimentarios en España, demuestran que la ingesta de vitamina D es notoriamente insuficiente, 208 ± 4 UI/día, mientras que en mujeres postmenopáusicas está entre 168 ± 14 UI/día, cuando en éstas debería alcanzar los 800-1.000 UI/día²⁸; y lo que es más importante, es insuficiente desde la infancia. En niños catalanes y canarios la ingesta de diaria de vitamina D es 120-96 y 60-75 UI/día, respectivamente²⁹.

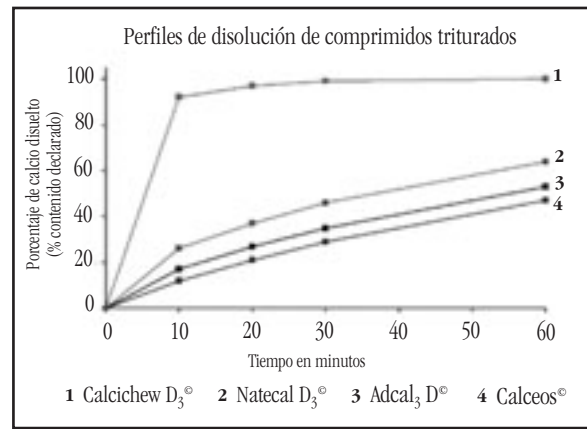
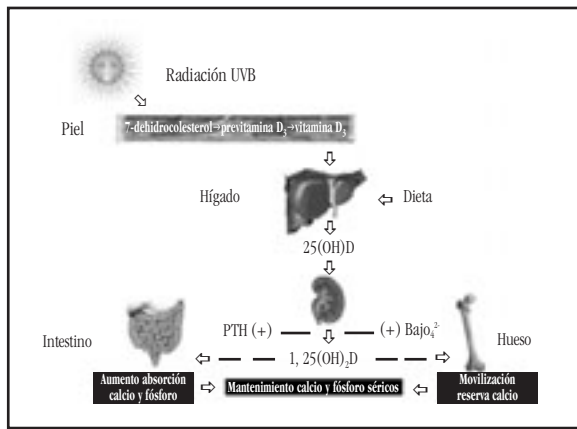
El calcidiol sérico [25(OH) D] es el mejor metabolito de la vitamina D para ser dosificado y sus valores séricos son considerados un índice de gran utilidad para manejar niveles óptimos de vitamina D. Se considera por diferentes autores que el límite inferior de la normalidad 10 a 15 ng/ml, aunque se sabe que los niveles de PTH aumentan con valores de calcidiol de 25 a 30 ng/ml; por todo lo anterior puede concluirse que valores deseables de calcidiol serían por encima de 40 ng/ml^{30,31}.

Aproximadamente el 95% de las españolas de edad superior a 70 años no obtienen un aporte suficiente de vitamina D de la dieta; afortunadamente, lo benigno de nuestro clima con una generosa exposición a la radiación solar, disminuye el déficit hasta un 56% en invierno e incluso hasta un 28% durante los meses de verano³².

No obstante, en los últimos tiempos el hincapié efectuado en el uso necesario de protección solar contrarresta de alguna manera lo enunciado por diversos autores sobre los potenciales beneficios de un país soleado como el nuestro, y que puede ser una de las causas de la alta prevalencia de défi-

Figura 1. Actividad biológica de la vitamina D

Figura 2. Perfil de disolución de Mastical D[®] (Calcichew D₃[®]) y otros productos de referencia (Natecal D[®], Adcal D[®] e Ideos[®]) una vez triturados. La composición de las 4 formulaciones es de: vitamina D₃, 400 UI y carbonato de calcio, 500 mg para Mastical D[®] e Ideos[®] y 600 mg para Natecal D[®] y Adcal D[®])



cit de vitamina D. Actualmente, las recomendaciones de los paneles de expertos se centran en recomendar la ingesta de 1.000-2.000 UI/día para prevenir el desarrollo de esta deficiencia³³.

En la Figura 1 se representa la actividad biológica de la vitamina D, responsable de la homeostasis del calcio.

3.2. Interacción calcio-vitamina D

El aumento de la administración de vitamina D y de la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) conlleva el consiguiente incremento de los metabolitos 1,25-dihidroxi-vitamina D y 24,25-dihidroxi-vitamina D y como consecuencia de la absorción de calcio y de la concentración de calcio iónico circulante³⁴. Cuando las cifras de paratohormona (PTH) son bajas, cesa el estímulo que facilita la resorción ósea por lo que durante mucho tiempo se ha creído que éste era un mecanismo fundamental para que la vitamina D contribuyese a mejorar la masa y fortaleza óseas. No obstante, se ha observado que en otras ocasiones, es el aumento del aporte de calcio en la dieta, el responsable del aumento de la absorción gastrointestinal de este ion y de la concentración de calcio iónico circulante mientras que las cifras de PTH y marcadores bioquímicos de "turnover" óseo disminuyen. Un estudio reciente ha contribuido a clarificar la relación existente entre el calcio, PTH y 25(OH)D³⁵. De acuerdo con los resultados del mismo, parece claro que la supresión de la PTH depende más de las cifras de calcidiol sérico que de la ingesta de calcio, y por tanto, cuando las cifras de calcidiol sérico son adecuadas (≥ 25 nM) una ingesta de calcio de 800 mg puede ser suficiente para mantener la homeostasis del calcio. Por otra parte, otro estudio correspondiente al mismo periodo de tiempo indica que el aporte de calcio no presenta impacto alguno sobre la relación existente entre el aporte de vitamina D y la concentración sérica de 25(OH)D³⁶.

Por lo tanto, estas evidencias sugieren que los requerimientos de vitamina D son independientes del aporte de calcio externo. Las cifras de vitamina D se relacionan con la masa ósea en adultos jóvenes y mayores y su suplementación disminuye el porcentaje de pérdida de masa ósea en adultos³⁷.

4. Administración del calcio combinado con vitamina D

Como ya se ha referido con anterioridad, la asociación de carbonato de calcio con vitamina D en la gran mayoría de las presentaciones comerciales conlleva un incremento de la absorción de calcio a resultas de la interacción de estos dos compuestos. De hecho, un estudio realizado con el fin de cuantificar la absorción de calcio promovida por el colecalciferol, objetiva en hasta un 16,6% superior la excreción acumulada de este ion cuando se administra en combinación con suplementos de vitamina D³⁸. No obstante, también se ha mencionado en otro capítulo de este mismo artículo que pueden existir marcadas diferencias en la disolución de los preparados de los suplementos cálcicos, supuestamente debidas a la formulación farmacéutica, aunque tampoco todas las preparaciones de una misma sal exhiben equivalente absorción. Entre otros factores, la posibilidad de que los comprimidos de la combinación sean masticables hace que el test de disolución de la USP (Farmacopea Norteamericana) permita una disponibilidad perfectamente correlacionable *in vitro-in vivo*^{39,40}.

Estos resultados animaron a los autores a realizar un segundo en las mismas condiciones que el anterior y que todavía no ha sido publicado, comparando el perfil de disolución de esta formulación frente a 2 lotes de otras 2 formulaciones entre las que se encontraba una forma de liberación flas, bucodispersable, que cuando se coloca sobre la lengua se disuelve con rapidez en la boca, liberando los microgránulos contenidos en el interior de la cubierta entérica (Figuras 3 y 4;

Figura 3. Perfil de disolución de Mastical D^o (Calcichew D₃^o) y otros productos de referencia [Natecal D^o (lotes 06384 y 07073) y Natecal D Flas^o (lotes 08051 y 08057)] en forma de comprimidos intactos. La composición de las 3 formulaciones es de: vitamina D₃, 400 UI y carbonato de calcio, 500 mg para Mastical D^o y 600 mg para Natecal D^o y Natecal D Flas^o)

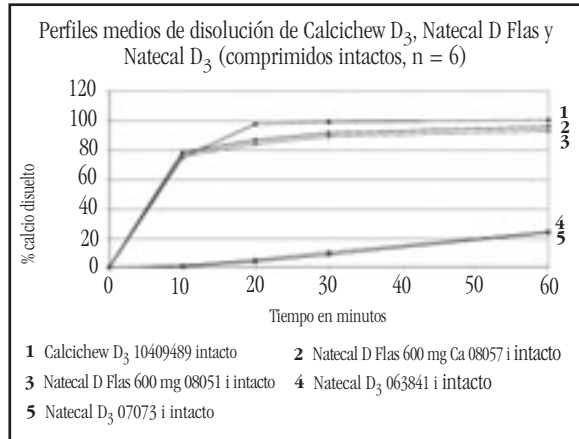
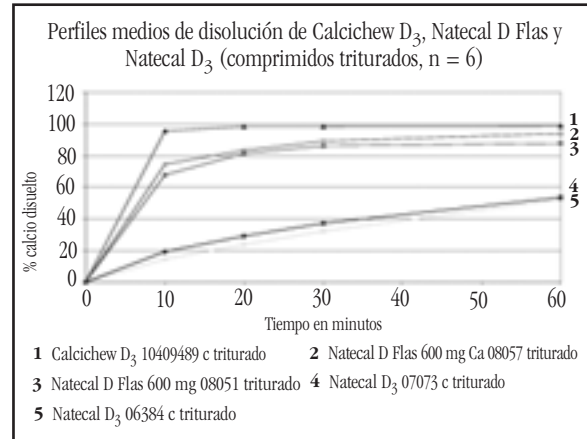


Figura 4. Perfil de disolución de Mastical D^o (Calcichew D₃^o) y otros productos de referencia [Natecal D^o (lotes 06384 y 07073) y Natecal D Flas^o (lotes 08051 y 08057)] en forma de comprimidos triturados. La composición de las 3 formulaciones es de: vitamina D₃, 400 UI y carbonato de calcio, 500 mg para Mastical D^o y 600 mg para Natecal D^o y Natecal D Flas^o)



Tablas 2 y 3). Una vez más, se objetivaron mínimas diferencias en el perfil de disolución entre las formas intacta y triturada, con la formulación masticable de carbonato de calcio. La liberación de calcio desde el comprimido fue también considerablemente más rápida con esta formulación durante la primera hora, por lo que la velocidad de absorción y, posiblemente, la cantidad de calcio biodisponible sea superior en el ser humano.

5. Evidencia clínica sobre su utilización

Los suplementos de calcio combinados con vitamina D deben considerarse en todas las personas que: no refieren una adecuada ingesta de calcio, presentan osteopenia u osteoporosis, mujeres peri- y postmenopáusicas, madres en fase de lactancia natural tras un parto múltiple, vegetarianos, mujeres amenorréicas, ancianos institucionalizados, intolerantes a lactosa, pacientes sometidos a corticoterapia crónica y que padecen una enfermedad inflamatoria intestinal. Concretamente, la asociación de carbonato de calcio y vitamina D se encuentra indicada en: prevención y tratamiento de la deficiencia de calcio y vitamina D en ancianos y como adyuvante del tratamiento específico de la osteoporosis en pacientes con riesgo de deficiencia de calcio y vitamina D.

Durante la infancia y la adolescencia se ha puesto de manifiesto el aporte subóptimo de calcio debido al reemplazo de la ingesta láctea por un desmesurado consumo de refrescos⁴². En el año 2006, la Academia Americana de Pediatría publicó un informe en el que proporcionaba una guía con el fin de optimizar la salud ósea en niños y adolescentes⁴³. En él se recomienda la ingesta de fuentes diarias de calcio debido a su prevalencia en la dieta y otros nutrientes que contienen. La suplementación se sugiere como forma alternativa a la

alimentación diaria. En cualquier caso, se hace un especial hincapié para que los pediatras concienticen a las familias en el beneficio que el calcio y vitamina D presentan en la disminución del riesgo de padecer osteoporosis en el futuro, así como de padecer fracturas en la infancia y adolescencia.

Los suplementos de calcio pueden estimular el crecimiento óseo de manera significativa en mujeres jóvenes⁴⁴. En un estudio aleatorizado y controlado de 4 años de duración, se estudiaron 352 mujeres en estadio 2 de la pubertad, siendo que el grupo en el que se suplementó calcio presentó un crecimiento óseo significativo durante la fase más acelerada de desarrollo. Los autores concluyen en la posible implicación de estos suplementos en la prevención de osteoporosis y fracturas secundarias a fragilidad ósea durante el crecimiento.

Las necesidades de calcio se exageran en la menopausia. Las bajas cifras de estrógenos favorecen la resorción ósea, a la vez que disminuye la eficiencia de la absorción intestinal de calcio y de la conservación renal del mismo. A los 65 años la absorción de calcio es el 50% de la que se producía en la adolescencia. Una inadecuada situación de la vitamina D puede también limitar la absorción de calcio y afectar negativamente la salud ósea. Con la edad, diversos factores contribuyen a que la concentración en el suero sea inadecuada: ingesta inadecuada, escasa exposición al sol, disminución de la eficacia de la transformación renal de la vitamina D en 1,25(OH)D y disminución de la respuesta intestinal a la vitamina D.

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) recomienda 1.200 mg de calcio diarios y un aporte adecuado de vitamina D, que permita unas cifras séricas de 25(OH)D \geq 30 ng/ml. La fuente primaria de calcio recomendada es la ali-

Tabla 2. Porcentaje de calcio liberado en estudio de disolución de Mastical D[®] (Calcichew D₃[®]) y otros productos de referencia [Natecal D[®] (lotes 06384 y 07073) y Natecal D Flas[®] (lotes 08051 y 08057)] en forma de comprimidos intactos. La composición de las 3 formulaciones es de: vitamina D₃, 400 UI y carbonato de calcio, 500 mg para Mastical D[®] y 600 mg para Natecal D[®] y Natecal D Flas[®])

Tiempo (min)	% calcio disuelto (media)		
	Mastical [®]	Natecal D [®]	Natecal D Flas [®]
10	75,1	0,8-1,5	75,7-78,3
20	97,7	4,1-5,4	84,1-87,0
30	98,9	8,8-10,4	89,1-91,7
60	100,4	23,5-24,2	92,8-96,1
120	100,0		95,2-97,8

Tabla 3. Porcentaje de calcio liberado en estudio de disolución de Mastical D[®] (Calcichew D₃[®]) y otros productos de referencia [Natecal D[®] (lotes 06384 y 07073) y Natecal D Flas[®] (lotes 08051 y 08057)] en forma de comprimidos triturados. La composición de las 3 formulaciones es de: vitamina D₃, 400 UI y carbonato de calcio, 500 mg para Mastical D[®] y 600 mg para Natecal D[®] y Natecal D Flas[®])

Tiempo (min)	% calcio disuelto (media)		
	Mastical [®]	Natecal D [®]	Natecal D Flas [®]
10	95,6	14,7-19,3	67,7-74,6
20	98,5	23,8-29,3	81,5-83,2
30	98,3	32,2-37,2	86,1-89,2
60	98,6	52,3-53,6	87,7-93,8
120	99,0		90,5-95,2

mentación pero como alternativas se recomiendan los suplementos o alimentos reforzados⁴⁵.

El calcio y la vitamina D se recomiendan como adyuvantes en todos los tipos de tratamientos farmacológicos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis. Los ensayos clínicos con suplementos cálcicos, aunque sean de corta duración, demuestran una reducción de la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas y del riesgo de fractura. Un metaanálisis de 15 ensayos clínicos que incluye un total de 1.806 pacientes aleatorizadas a suplementos cálcicos o ingesta cálcica dietética habitual durante un periodo de 2 años muestra un aumento de la densidad ósea a nivel lumbar de un 1,66%, 1,64% para la cadera y un 1,91% para el radio distal en el grupo suplementado con calcio⁴⁶.

Un análisis de 20 ensayos clínicos en mujeres postmenopáusicas también demuestra que la suplementación con calcio (500-1.200 mg/día) disminuye la pérdida de masa ósea anual desde un 1%, en las mujeres que no recibieron suplementos, hasta un 0,014%, en las que si los recibieron⁴⁷.

Un meta-análisis que incluye 29 ensayos clínicos aleatorizados (n= 63.897) concluye que la evidencia apoya la utilización de calcio o calcio/vitamina D en el tratamiento preventivo de la osteoporosis en pacientes de más de 50 años. La disminución del riesgo de fractura se hace significativa en aquellos estudios en los que el grado de cumplimiento de los pacientes es más elevado. Asimismo, el efecto terapéutico es superior cuando se emplean dosis \geq 1.200 mg/día de calcio y \geq 800 UI/día de vitamina D⁴⁸.

En una línea similar, un estudio doble-cego, controlado con placebo sobre 1.460 mujeres de edad superior a 70 años, seguidas durante 5 años, concluye que los suplementos de carbonato cálcico a dosis de 1.200 mg/día, como medida de intervención sobre la salud pública, son únicamente eficaces en aquellas pacientes que demuestran un adecuado cumplimiento terapéutico a largo plazo⁴⁹. Más allá, otro meta-análisis sobre 7 ensayos prospectivos concluye que el aporte de calcio exclusivo no solo no demuestra una reducción del riesgo de fractura de cadera sino que puede incrementarlo⁵⁰.

La Iniciativa por la Salud de la Mujer (WHI) en un largo ensayo aleatorizado, que estudia más de 36.000 mujeres de edad comprendida entre 50-79 años durante un periodo de 7 años ha evaluado los efectos del calcio y vitamina D sobre la prevalencia de fracturas²⁰. Los investigadores han objetivado una disminución relativa del 29% (por protocolo) en fracturas de cadera en aquellas mujeres que cumplieran diariamente con el tratamiento de 1.000 mg de carbonato de calcio y 400 UI de vitamina D.

Otro interesante metaanálisis es el realizado sobre ensayos clínicos aleatorizados en pacientes (9.083) a las que se administró vitamina D oral con o sin suplementos de calcio frente a placebo o no. De acuerdo con los resultados sobre 4 ensayos clínicos (9.083 pacientes), el riesgo relativo balanceado de fractura de cadera es de 1,10 (IC 95%: 0,89-1,36) con monoterapia con vitamina D. Para otros 6 ensayos clínicos (45.509 pacientes), con la asociación calcio/vitamina D el riesgo relativo disminuye hasta un 0,82 (IC 95%: 0,71-0,94) lo que sugiere que la vitamina D únicamente disminuye el riesgo de fractura de cadera en asociación con suplementos de calcio⁵¹.

Sin embargo, un efecto adicional que se objetiva con un aporte adecuado de vitamina D es la disminución en la incidencia de caídas. Los individuos con cifras más elevadas de 25(OH)D son capaces de caminar e incorporarse desde un asiento más rápidamente. Estas actividades mejoran rápidamente cuando las cifras de 25(OH)D aumentan desde cifras muy bajas hasta el ecuador del rango de referencia. La mejoría continúa, aunque más lentamente, hasta que las cifras se sitúan en el límite superior de dicho rango^{52,53}.

Muy recientemente, en la 31 Reunión Anual de la Sociedad Americana para el Desarrollo Óseo y Mineral (ASBMR), se han revelado los resultados de un metaanálisis realizado sobre 5 ensayos clínicos aleatorizados europeos, en los que se concluye que el calcio acompañado de vitamina D no solo disminuye la mortalidad de los pacientes ancianos al disminuir el riesgo de fractura de cadera, sino que incluso disminuye la mortalidad entre el grupo de pacientes que ya la han sufrido⁵⁴.

6. Conclusiones

Los suplementos de calcio juegan un importante papel en la salud ósea durante todo el ciclo vital. Para todos los que tratamos la pérdida de masa ósea es un objetivo no sólo asegurarnos de una ingesta adecuada de calcio sino también de vitamina D y otros nutrientes indispensables para la buena salud del hueso. La mejor manera, desde el punto de vista farmacológico, de suplementar calcio es en su forma carbonato. El carbonato de calcio es coste-eficaz aunque debe ingerirse con las comidas con el fin de optimizar su biodisponibilidad y la dosis de absorción más inmediata no debe exceder los 500 mg (lo que no conlleva que pueda superarse esta dosis en preparados de liberación sostenida). No obstante, no debe obviarse

el hecho de que pueden existir marcadas diferencias en la disolución de los preparados de los suplementos cálcicos, supuestamente debidas a la formulación farmacéutica, aunque tampoco todas las preparaciones de una misma sal exhiben equivalente absorción.

Bibliografía

1. Ismail AA, Silman AJ, Reeve J, Kaptoge S, O'Neill TW. Rib fractures predict incident limb fractures: results from the European prospective osteoporosis study. *Osteoporos Int* 2006;17:41-5.
2. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2003;14:520-4.
3. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
4. Bruyere O, De Cock C, Mottet C, Neuprez A, Malaise O, Reginster JY. Low dietary calcium in European postmenopausal osteoporotic women. *Public Health Nutr* 2009;12:111-4.
5. Hautvast JG, Baya C, Amorim Cruz JA, de Backer GG, Ducimetière P, Durmin JV, et al. Recommended dietary allowances for Europe. *Lancet* 1989;2:1220.
6. Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopausal changes in bone remodeling. *J Lab Clin Med* 1978;92:964-70.
7. NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *JAMA* 1994;272:1942-8.
8. Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization Human vitamin and mineral requirements 2002. <http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e0h.htm#bm17.6> (accessed April 2010).
9. Heaney RP. Calcium needs of the elderly to reduce fracture risk. *J Am Coll Nutr* 2001;20Suppl:192-7.
10. Sunycz JA. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:827-36.
11. Heaney RP, Dowell MS, Bierman J, Hale CA, Bendich A. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *J Am Coll Nutr* 2001;20:239-46.
12. Kobrin SM, Goldstein SJ, Shangraw RF, Raja RM. Variable efficacy of calcium carbonate tablets. *Am J Kidney Dis* 1989;14:461-5.
13. Shangraw RF. Factors to consider in the selection of a calcium supplement. *Public Health Rep* 1989;104 Suppl:46-50.
14. Weisman SM. The calcium connection to bone health across a woman's lifespan: a roundtable. *J Reprod Med* 2005;50(11 Suppl):879-84.
15. Heaney RP, Dowell MS, Barger-Lux MJ. Absorption of calcium as the carbonate and citrate salts, with some observations on method. *Osteoporos Int* 1999;9:19-23.
16. Heller HJ, Greer LG, Haynes SD, Poindexter JR, Pak CY. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1237-44.
17. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005;118:778-81.
18. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
19. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.

20. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract* 2007;22:286-96.
21. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalcaemia. *N Engl J Med* 2002;346:77-84.
22. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6.
23. Tang BM, Nordin BE. Calcium supplementation does not increase mortality. *Med J Aust* 2008;188:547.
24. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D₃ and its photoisomers in human skin. *Science* 1982;216:1001-3.
25. Holick MF. Vitamin D. In *Modern nutrition in health and disease*, 10th edition. Shriks M et al (eds) Baltimore, MA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:329-45.
26. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1689-96.
27. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology*. Philadelphia, PA:WB Saunders 2001,pp1009-28.
28. Ubeda N, Basagoiti M, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. [Dietary food habits, nutritional status and lifestyle in menopausal women in Spain]. *Nutr Hosp* 2007;22:313-21.
29. Serra Majem L, García Alvarez A, Ngo de la Cruz J. [Mediterranean diet. Characteristics and health benefits]. *Arch Latinoam Nutr* 2004;54(2 Suppl 1):44-51.
30. Delaney MF, Wade J, LeBoff MS. Osteoporosis y trastornos reumáticos (cap. 40) *Kelley's Tratamientos en Reumatología segunda edición* Ed. Marbán 2001.
31. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-6.
32. Rodríguez M, Beltrán B, Quintanilla L, Cuadrado C, Moreiras O. [The contribution of diet and sun exposure to the nutritional status of vitamin D in elderly Spanish women: the five countries study (OPTIFORD Project)]. *Nutr Hosp* 2008;23:567-76.
33. Reichrath J. Skin cancer prevention and UV-protection: how to avoid vitamin D-deficiency? *Br J Dermatol* 2009;168Suppl 39:54-60.
34. Devine A, Wilson SG, Dick IM, Prince RL. Effects of vitamin D metabolites on intestinal calcium absorption and bone turnover in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:283-8.
35. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005;294:2336-41.
36. Goussous R, Song L, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Lack of effect of calcium intake on the 25-hydroxyvitamin D response to oral vitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:707-11.
37. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991;115:505-12.
38. Scotti A, Bianchini C, Abbiati G, Marzo A. Absorption of calcium administered alone or in fixed combination with vitamin D to healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 2001;51:493-500.
39. Whiting SJ, Pluhator MM. Comparison of in vitro and in vivo tests for determination of availability of calcium from calcium carbonate tablets. *J Am Coll Nutr* 1992;11:553-60.
40. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 1995;12:413-20.
41. Riffbjerg-Madsen S, Greisen H, Tolleshaug M, Jensen UK, Pinstrup Jensen M, Jorgensen EV. Differences in dissolution profiles of selected calcium D₃ chewable tablets. 9th ECCEO. Athenas, 18-21 March 2009:111.
42. Bowman SA. Beverage choices of young females: changes and impact on nutrient intakes. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1234-9.
43. Greer FR, Krebs NF; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006;117:578-85.
44. Matkovic V, Goel PK, Badenhop-Stevens NE, Landoll JD, Li B, Ilich JZ, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in females from childhood to young adulthood: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2005;81:175-88.
45. North American Menopause Society. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2006;13:862-77.
46. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:552-9.
47. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2000;19(2 Suppl):83-99.
48. 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.
49. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166:869-75.
50. 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.
51. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
52. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752-8.
53. Zhu K, Dick I, Devine A, Bruce D, Prince R. An RCT of vitamin D or placebo on falls in elderly women with low vitamin D status and a falling history. *J Bone Miner Res* 2006;21:1227.
54. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Étude de la mortalité au cours d'un suivi moyen de 3 ans chez les patients recevant du calcium + vitamine D ou de la vitamine D. American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 31st Annual Meeting. Denver, September 12 2009:Abstract 1028.