

## ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ABSORCIÓN NETA DE CALCIO DE DOS FORMULACIONES DISTINTAS DE CARBONATO DE CALCIO EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS

Silvina Mastaglia,<sup>1\*</sup> Dana Watson,<sup>1</sup> Julia Somoza,<sup>1</sup> Rosana Gianotti,<sup>2</sup> Graciela Brito,<sup>1</sup> Beatriz Oliveri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM). CONICET-UBA. <sup>2</sup>Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

### Resumen

La suplementación con calcio reduciría, sola o asociada a otra medicación para osteoporosis, la pérdida de masa ósea y el riesgo de fracturas. Sin embargo, su tasa de adherencia es baja debido a la poca tolerancia. Objetivo: comparar la tasa de absorción neta de calcio entre dos formulaciones distintas de carbonato de calcio (500 mg): comprimidos vs. *mousse*. Material y métodos: 11 pruebas fueron realizadas en mujeres posmenopáusicas de 58,9±3 años. El diseño fue exploratorio abierto, aleatorizado, prospectivo cruzado de fase 4. Intervención: las participantes fueron aleatorizadas en dos grupos para recibir las dos formulaciones previa suplementación con vitamina D<sub>3</sub>. La tasa de absorción neta de calcio fue estudiada por la prueba de inhibición de hormona paratiroidea (PTH). Se obtuvieron muestras de sangre: basal y en la 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> hora posadministración del calcio asignado, y de orina de 2 horas basal y al final de la prueba. Determinaciones bioquímicas: calcio, fósforo, albúmina, 25-hidroxivitamina D y hormona paratiroidea intacta y calciuria. Análisis estadístico: método de los trapecios para calcular el área bajo la curva (AUC) de la concentración de calcio en el tiempo (R Development Core Team (2008).

<http://www.R-project.org>) y Anova con dos términos de error para evaluar el efecto secuencia, período y formulación. Resultados: la mayor inhibición de PTH se observó a dos horas de la toma de ambas formulaciones (comprimidos -39,2% vs. *mousse* -38,0%; p=ns), con similar AUC<sub>0-3h</sub> (comprimidos 3,35; IC 95%: 3,32; 3,37 vs. *mousse* 3,36; IC 95%: 3,33; 3,38). Cuando analizamos tolerancia y preferencias no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas formulaciones. Conclusión: el carbonato de calcio en *mousse* mostró similar tasa de absorción intestinal, preferencia y tolerancia gastrointestinal que en comprimido.

**Palabras clave:** suplementación de calcio, absorción, carbonato de calcio.

### Abstract

#### COMPARATIVE STUDY OF NET CALCIUM ABSORPTION OF TWO DIFFERENT PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF CALCIUM CARBONATE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Calcium supplementation, administered alone or in combination with a specific medication for osteoporosis, would reduce bone mass loss and fracture risk in postmenopausal

\*Correspondencia: Av. Córdoba 2351 (1120) CABA, Argentina.  
E-mail: [silvinamastaglia@hotmail.com](mailto:silvinamastaglia@hotmail.com)

women. However, the adherence rate to calcium supplements is low, mainly due to low tolerance. Objective: comparison of net calcium absorption rate between two different pharmaceutical formulations of calcium carbonate (PFCa) in postmenopausal women. Materials and Methods: 11 tests were performed in postmenopausal women aged  $58.9 \pm 3$  yrs. Design: Comparative, randomized, prospective, open-label exploratory crossover study of calcium mousse versus calcium pills. Intervention: Participants were randomized in 2 groups to receive the 2 different PFCa (500mg): pills vs. mousse, with previous vitamin D3 supplementation. The parathyroid hormone (PTH) inhibition test and the area-under-the-curve (AUC) of calcium were analyzed. Blood samples were taken at baseline and 1, 2 and 3 hrs after intake of the assigned PFCa. Urine samples (2hs) were obtained at -baseline, after 2hs of PFCa intake and at the end of the

test. Biochemical Determinations: Serum: calcium, phosphorus, albumin, 25-hydroxyvitamin D, and intact PTH. In urine: calcium. Statistical Analysis: The trapezoid rule was applied to assess AUC in time (R Development Core Team (2008). <http://www.R-project.org>). An ANOVA model with 2 error terms was used to assess the effect of sequence, period, and formulation. Results: The highest inhibition PTH rates were observed after 2 hrs of PFCa (pills -39.2% vs. mousse -38.0%;  $p=ns$ ). The  $AUC_{0-3hrs}$  for both PFCa was similar (pills 3.35; 95%CI: 3.32; 3.37 vs. mousse 3.36; 95%CI: 3.33; 3.38). No statistically significant differences were observed when we analyze tolerance and predilection. Conclusion: The calcium carbonate in mousse showed an adequate rate of intestinal absorption, similarly predilection and gastrointestinal tolerance than the pill presentation.

**Key words:** calcium supplementation, absorption, calcium carbonate.

## Introducción

El calcio es un nutriente esencial para mantener una adecuada salud ósea. Los requerimientos de calcio exhiben variaciones con la edad y género. En los niños y adolescentes, los requerimientos de calcio son mayores que en otros grupos etarios, pero esta demanda se mantiene en aquellas etapas de la vida donde existe un alto remodelado óseo.

En los primeros años de la menopausia se observa un incremento del remodelado óseo debido a una disminución en los niveles séricos de estrógenos. Se estima que en los primeros cinco años de la menopausia se produciría una pérdida promedio de masa ósea del 3% anual principalmente en las áreas de hueso trabecular y del 0,5% anual en otros sitios esqueléticos.<sup>1</sup> La pérdida de masa ósea observada durante la menopausia se debe en parte a un balance de calcio

negativo por disminución de la absorción de calcio y por un incremento en la pérdida de calcio por orina.

El calcio inhibe la resorción ósea por medio de un efecto de supresión sobre los niveles circulantes de hormona paratiroidea (PTH). Con el envejecimiento, la tasa neta de absorción de calcio declina aproximadamente un 50% con respecto a los niveles de absorción observados en la adolescencia. Esta reducción sería el resultado de una resistencia intestinal dependiente de la edad al calcitriol o 1,25 dihidroxivitamina D ( $1,25(OH)_2D_3$ ), menor tasa de conversión de 25-hidroxivitamina D (25OHD) a  $1,25(OH)_2D_3$  y a una disminución de la producción renal de  $1,25(OH)_2D_3$  asociada con la edad. Por otro lado, en la menopausia también se observa un incremento de la pérdida urinaria de calcio. Todos estos factores contribuirían a un balance de calcio negativo durante la menopausia, lo cual conduce a una



disminución de la densidad mineral ósea y aumento del riesgo de fracturas.

En la actualidad existen numerosas estrategias para el tratamiento y prevención de fracturas osteoporóticas con medicamentos anabólicos y anticatabólicos, las cuales incluyen un adecuado aporte de calcio y vitamina D.<sup>2</sup> Algunos estudios han evaluado la suplementación de calcio asociado a vitamina D y su efecto antifractura. Prentice y colaboradores analizaron los datos correspondientes a *The Women's Health Initiative* (WHI), estudio clínico aleatorizado placebo control (36 282 mujeres posmenopáusicas estadounidenses con una edad comprendida entre 50-90 años asignadas a recibir 1000 mg/día de carbonato de calcio y 400 UI/día de vitamina D<sub>3</sub> o placebo), evaluando el efecto sobre fracturas osteoporóticas en función del tiempo de administración de la suplementación. Los autores observaron una reducción significativa del riesgo de fractura de cadera después de 5 años de recibir calcio y vitamina D [HR 0,65 (IC 95% 0,44-0,98); p-valor 0,02].<sup>3</sup> Recientemente Weaver y cols. realizaron un metanálisis de estudios clínicos aleatorizados controlados sobre el efecto de la suplementación de calcio y vitamina D sobre fracturas osteoporóticas en adultos mayores institucionalizados y autoválidos, observando una reducción del riesgo de fractura de cadera del 30%.<sup>4</sup>

A pesar de la evidencia científica a favor de la suplementación de calcio asociada a vitamina D, la tasa de adherencia es muy baja entre los pacientes, fundamentalmente vinculada a la baja tolerancia y efectos secundarios asociados a ésta.<sup>5,6</sup> Por ello, la industria farmacológica ha diseñado nuevas formulaciones con el fin de aminorar estos efectos e incrementar su adherencia.

Lombardo y colaboradores compararon el uso de carbonato de calcio en comprimidos vs. *mousse* administrado para el tratamiento de la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio 5 en hemo-

diálisis. Los autores comunicaron que el 79% de los pacientes evaluados prefirió la presentación en *mousse* de carbonato de calcio, que es comparativamente tan eficaz como la presentación en comprimido.<sup>7</sup> Sin embargo, hasta donde conocemos, no hay estudios de farmacodinamia comparativa entre ambas formulaciones farmacológicas en mujeres posmenopáusicas.

El objetivo del presente estudio fue comparar la tasa de absorción neta de calcio, entre dos formulaciones distintas de carbonato de calcio (comprimido vs. *mousse*), en mujeres posmenopáusicas.

## Materiales y métodos

### Población

Para la realización de este estudio se invitó a participar a mujeres posmenopáusicas que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: edad comprendida entre los 55 y 65 años, índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 y 29,5 kg/m<sup>2</sup>, menopausia  $\geq 5$  años y ausencia de osteoporosis definida por T-score  $\leq -2,5$  (en columna lumbar y fémur) o antecedente de fractura osteoporótica. Los siguientes se consideraron criterios de exclusión: presencia de cualquier condición clínica y/o medicación que afecte el metabolismo mineral, cualquier enfermedad o medicamento que afecte la absorción intestinal del calcio (HIV, hepatitis C, colon irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de malabsorción, etc.), aclorhidria primaria o farmacológica e intolerancia a algunos de los componentes de las formulaciones farmacológicas por utilizarse en el estudio. Los criterios de discontinuación del estudio fueron: retiro voluntario de la participante por cualquier razón, incumplimiento de los requerimientos administrativos del estudio, aparición de eventos adversos severos relacionados con la sal de calcio administrada.

Se entrevistaron 30 mujeres posmenopáusicas de las cuales 20 fueron incluidas en el

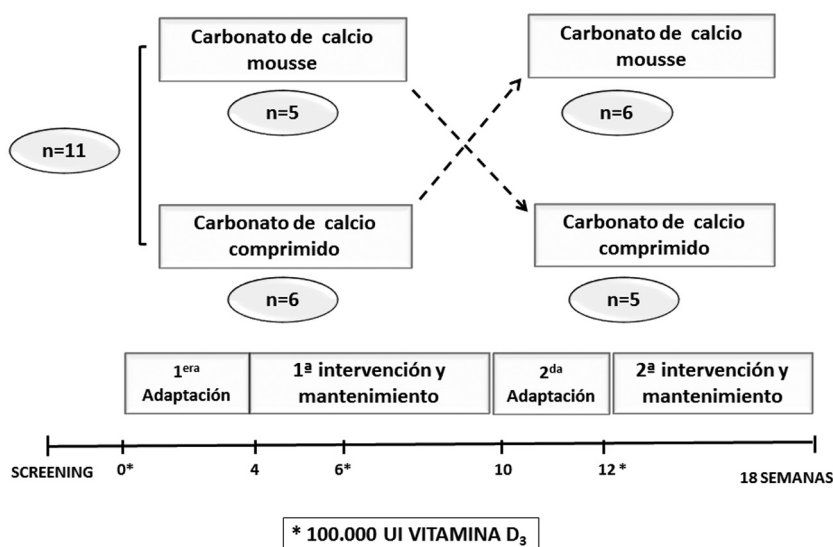
estudio. De éstas, nueve abandonaron (dos por intolerancia gastrointestinal a la sal de calcio asignada durante el desarrollo del estudio y siete por razones personales). En total se incluyeron en el análisis los datos correspondientes a 11 mujeres posmenopáusicas. El estudio fue aprobado por el comité de ética independiente "Centro de Osteopatías Médicas". Todas las participantes dieron su conformidad por escrito para su participación en el presente estudio.

### Diseño

Se llevó a cabo un estudio exploratorio abierto, aleatorizado, prospectivo cruzado de

fase 4. Una vez evaluados los criterios de elegibilidad, las participantes fueron asignadas en forma aleatorizada a recibir una de las dos formulaciones de calcio. El plan de aleatorización de las participantes se realizó utilizando un sistema *on-line* <http://www.randomization.com>.

Antes de recibir una de las dos formulaciones, las participantes cumplieron con un período de adaptación en el cual solo recibieron aporte de calcio por la ingesta indicada (véase apartado nutricional). Cada período de intervención y mantenimiento fue precedido por otro de adaptación con una duración total del estudio, desde el *screening* (tamizaje) hasta su finalización, de 18 semanas (Figura 1).



**Figura 1.** Diseño del estudio: el diseño cruzado fue aplicado en 11 mujeres posmenopáusicas voluntarias que fueron aleatorizadas en dos grupos para recibir carbonato de calcio en comprimidos y *mousse* durante un período de 6 semanas precedido por un período de adaptación.

Las participantes recibieron al inicio del estudio, 6ª y 12ª semana, una dosis de 100.000 UI de vitamina D<sub>3</sub>. La administración de esta tuvo por objetivo evitar cualquier condición de insuficiencia de vitamina D durante el desarrollo del estudio que modificara la tasa neta de absorción de calcio.

Las condiciones gástricas (p. ej., pH gástrico, velocidad de vaciamiento gástrico, etc.) correspondientes a cada una de las participantes que pudieran afectar la tasa neta de absorción intestinal de calcio fueron reducidas por el diseño cruzado del estudio.



### **Intervención**

Las formulaciones que se utilizaron en este estudio fueron comprimidos (Calcio Base Dupomar<sup>®</sup>, Laboratorio Ferring, Buenos Aires, Argentina: cada comprimido contiene carbonato de calcio 1250 mg, equivalente a 500 mg de calcio elemental) y mousse (Pluscal<sup>®</sup>; Laboratorio Pablo Cassará, Buenos Aires, Argentina). Este se presenta en envase con tapa dosificadora. Una medida o porción aporta 500 mg de calcio elemental de carbonato de calcio).

Fue administrada únicamente como medicación concomitante vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) en forma de solución (Sterogy<sup>®</sup>; Laboratorio Spedrog Caillon, Buenos Aires, Argentina). Cada frasco ampolla contiene 100.000 UI de vitamina D<sub>3</sub>.

### **Evaluación nutricional**

Mediante un recordatorio de 72 horas, realizado en cinco oportunidades (*screening*, basal, 4<sup>a</sup>, 10<sup>a</sup> y 12<sup>a</sup> semana del estudio) se buscó estimar el aporte diario de proteínas, vitaminas D, calcio, fósforo y sodio. Para relevar la ingesta se incluyeron alimentos, bebidas, suplementos de vitaminas y minerales de interés para el estudio. La estimación de las porciones se realizó utilizando los modelos visuales de alimentos y unidades de medida de uso habitual en la población.<sup>8</sup> Las cantidades consumidas de alimentos y bebidas se registraron en peso neto y fueron expresadas en gramos o mililitros según correspondiera. Las cantidades de alimentos, bebidas y suplementos reportados fueron convertidas a nutrientes y expresadas en gramos, miligramos, microgramos o unidades internacionales según correspondiera. El análisis de los datos de las ingestas se realizó utilizando las tablas de composición química de la base de datos de la Universidad Nacional de Luján,<sup>9</sup> la Base de datos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA),<sup>10</sup> la *National Nutrient Database for Standard Reference* y la composición química de alimentos declarada en el rotulado nutricional en

aquellos alimentos que, por sus características, requirieron información local.

### **Evaluación de la tasa neta de absorción intestinal de calcio**

La evaluación de la tasa neta de absorción intestinal de calcio se realizó a través de la prueba de supresión de PTH modificada. Esta prueba se fundamenta en el efecto inhibitorio del calcio sobre la secreción de PTH.<sup>11</sup>

Después de un ayuno de 12 horas se realizó una extracción de sangre basal y cada hora durante las tres horas posteriores a la toma de 500 mg de carbonato de calcio de la formulación asignada. Las voluntarias realizaron una recolección de orina basal, a las 2 horas posteriores a la toma de calcio y al finalizar la prueba.

### **Laboratorio**

Después de la extracción de la sangre, la muestra fue inmediatamente centrifugada y una alícuota fue almacenada a -70° para su posterior procesamiento. En suero se realizaron las siguientes determinaciones: calcio (Ca<sub>s</sub>) [absorción atómica], fósforo (P<sub>s</sub>) [colorimétrico en UV], 25-hidroxivitamina D (25OHD) [radioinmunoensayo (DIASORIN); coeficiente de variación interensayo e intraensayo 19,0 y 7,6%, respectivamente], hormona paratiroidea intacta (PTHi) [electroquimioluminiscencia], coeficiente de variación interensayo e intraensayo 3,3 y 2,2%, respectivamente] y albúmina (Alb) [Wiener colorimétrico]. En orina de 2 horas se midió calcio (Ca<sub>u</sub>). Se calculó el *clearance* de creatinina a través de la fórmula de Cockcroft-Gault [ $CCr = [(140 - \text{edad}) \times (\text{peso (kg)} / [72 \times Crs (\text{mg}/100\text{ml}) \times 0,85 \text{ en mujeres}])]$ ]. Las muestras fueron procesadas en el mismo ensayo.

### **Densitometría**

La densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar (L2-L4) y fémur total se realizó por el método de absorciometría por rayos X

con energía dual (DXA) con un equipo Lunar-Prodigy® (Madison, USA).

El análisis fue realizado por un único operador en cada uno de los estudios de las voluntarias. Los coeficientes de variación (CV) observados en nuestro laboratorio para cada una de las regiones evaluadas son columna lumbar 1,0% y fémur total 0,8%.

### **Evaluación de preferencia y tolerancia gastrointestinal por formulación farmacológica de calcio**

La preferencia en términos de sabor, olor, textura y percepción individual de facilidad de la toma así como también tolerancia gastrointestinal para cada una de las formulaciones farmacológicas de carbonato de calcio fueron evaluadas a través de un cuestionario realizado al final del estudio.

La evaluación de la preferencia se realizó a través de preguntas que tenían como respuestas dos opciones (afirmativa o negativa). La evaluación de tolerancia gastrointestinal se realizó a través de preguntas con la posibilidad de cuatro opciones (excelente, muy buena, buena y mala).<sup>7</sup>

El cuestionario fue contestado directamente por la paciente, preferentemente sola, sin influencias de terceros ni necesidad de ayuda por parte del personal médico auxiliar.

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó con un software SPSS 19.0® para Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). Los resultados se expresaron en media  $\pm 1$  desvío estándar ( $X \pm DS$ ) y mediana [Pc25-Pc75]. La comparación entre los grupos fue realizada usando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Se aplicó el método de los trapecios para calcular el área bajo la curva (AUC del inglés *area under curve*) de la concentración de calcio en el tiempo (R Development CoreTeam [2008]. <http://www.R-project.org>). Se utilizó un ANOVA con dos términos de error para evaluar el efecto secuencia, período y formulación. A fin de detectar diferencias significativas entre los porcentajes se aplicó la prueba de chi cuadrado. Una p-valor  $< 0,05$  fue considerada significativa.

### **Resultados**

En la tabla 1 se muestra las características basales de la muestra poblacional en estudio. El grupo total (n=11) presentó una edad promedio ( $X \pm DS$ )  $58,9 \pm 3$  años, un peso de  $65,4 \pm 7$  kg, una talla de  $160 \pm 6$  cm y un IMC de  $25,1 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>. Las voluntarias presentaron los siguientes valores promedios de densidad mineral ósea al inicio del estudio en columna lumbar (L2-L4):  $1,064 \pm 0,1$  g/cm<sup>2</sup>; T-score: -1,3 y fémur total  $0,926 \pm 0,1$  g/cm<sup>2</sup>; T-score: -0,6.

**Tabla 1.** Características basales correspondiente a las 11 mujeres posmenopáusicas voluntarias estudiadas

	Características Antropométricas				Densidad mineral ósea (DXA-Lunar-Prodigy)			
	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	T-score	Fémur total (g/cm <sup>2</sup> )	T-score
Media $\pm$ DS	58,9 $\pm$ 3	65,4 $\pm$ 7	160 $\pm$ 6	25,1 $\pm$ 2	1,064 $\pm$ 0,1	-1,3	0,926 $\pm$ 0,1	-0,6
Mediana (Pc25-Pc75)	59,0 (55-61)	64,5 (60-69)	161 (157-166)	25,0 (22-28)	1,020 (0,973-1,11)	-1,6 (2,0-0,7)	0,938 (0,782-1,086)	-0,5 (-1,8-0,7)

IMC: índice de masa corporal; DXA: absorciometría por rayos X; DS: desvío estándar; Pc: percentilo



Ninguna de las voluntarias al inicio del estudio presentó alteraciones bioquímicas del metabolismo mineral (Tabla 1).

En la tabla 2 se muestran los resultados correspondientes a las determinaciones bioquímicas basales de acuerdo con la formulación de calcio asignada.

### Evaluación nutricional

El grupo total mostró al momento de ingresar al estudio una ingesta promedio ( $X \pm DS$ ) y mediana [Pc25-Pc75] de proteínas de  $67,12 \pm 13$  g ( $67,87$  [53,92-83,30]), calcio  $687,82 \pm 33$  mg ( $541,8$  [450,35-1016,90]), fósforo  $1068,88 \pm 229$  mg ( $1009,6$  [853,35-1283,73]) y vitamina D  $3,05 \pm 2$  µg ( $2,5$  [1,53-4,45]).

El grupo de voluntarias que recibió carbonato de calcio en comprimido registró una ingesta promedio ( $X \pm DS$ ) y mediana [Pc25-Pc75] de proteínas de  $67,40 \pm 17$  g ( $60,6$  [51,5-79,3]), calcio  $496,37 \pm 56$  mg ( $489,4$  [441,9-539,3]), fósforo  $1011,60 \pm 78$  mg ( $1064,8$  [1005,4-1128,2]) y vitamina D  $1,90 \pm 0,2$  µg ( $1,7$  [1,57-2,01]) durante el período de suplementación.

Por su parte, el grupo que recibió carbonato de calcio en *mousse* registró un consumo promedio ( $X \pm DS$ ) y mediana [Pc25-Pc75] de

proteínas de  $66,24 \pm 8$  g ( $70,7$  [61,1-73,2]), calcio  $485,26 \pm 59$  mg ( $479,0$  [427,9-532,8]), fósforo  $1024,39 \pm 95$  mg ( $963,7$  [878,68-1061,75]) y vitamina D  $2,0 \pm 0,2$  µg ( $2,2$  [2,04-2,4]). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

### Tasa de absorción neta de calcio (Prueba de inhibición de PTH)

El estudio se realizó en forma cruzada, por lo tanto los valores referidos de cada parámetro que se expresa en este apartado tiene un  $n=11$ .

Los niveles de calcio sérico para el grupo que recibió carbonato de calcio en comprimidos fueron: T0:  $9,3 \pm 0,2$  mg%; T1:  $9,1 \pm 1,1$  mg%; T2:  $9,6 \pm 0,3$  mg% y T3:  $9,5 \pm 0,6$  mg%, mientras que los correspondientes al grupo que recibió carbonato de calcio en *mousse* fueron los siguientes: T0:  $9,3 \pm 0,3$  mg%; T1:  $9,4 \pm 0,4$  mg%; T2:  $9,7 \pm 0,4$  mg% y T3:  $9,7 \pm 0,4$  mg%. No hubo diferencias significativas en los niveles de calcio sérico entre ambas formulaciones de carbonato de calcio; se observó el pico máximo en el segundo tiempo de la prueba.

Los niveles de calcio urinario para el grupo que recibió carbonato de calcio en

**Tabla 2.** Determinaciones bioquímicas basales de acuerdo con la formulación farmacológica de carbonato de calcio asignada. Los resultados son expresados en media  $\pm DS$  y mediana (Pc25-Pc75)

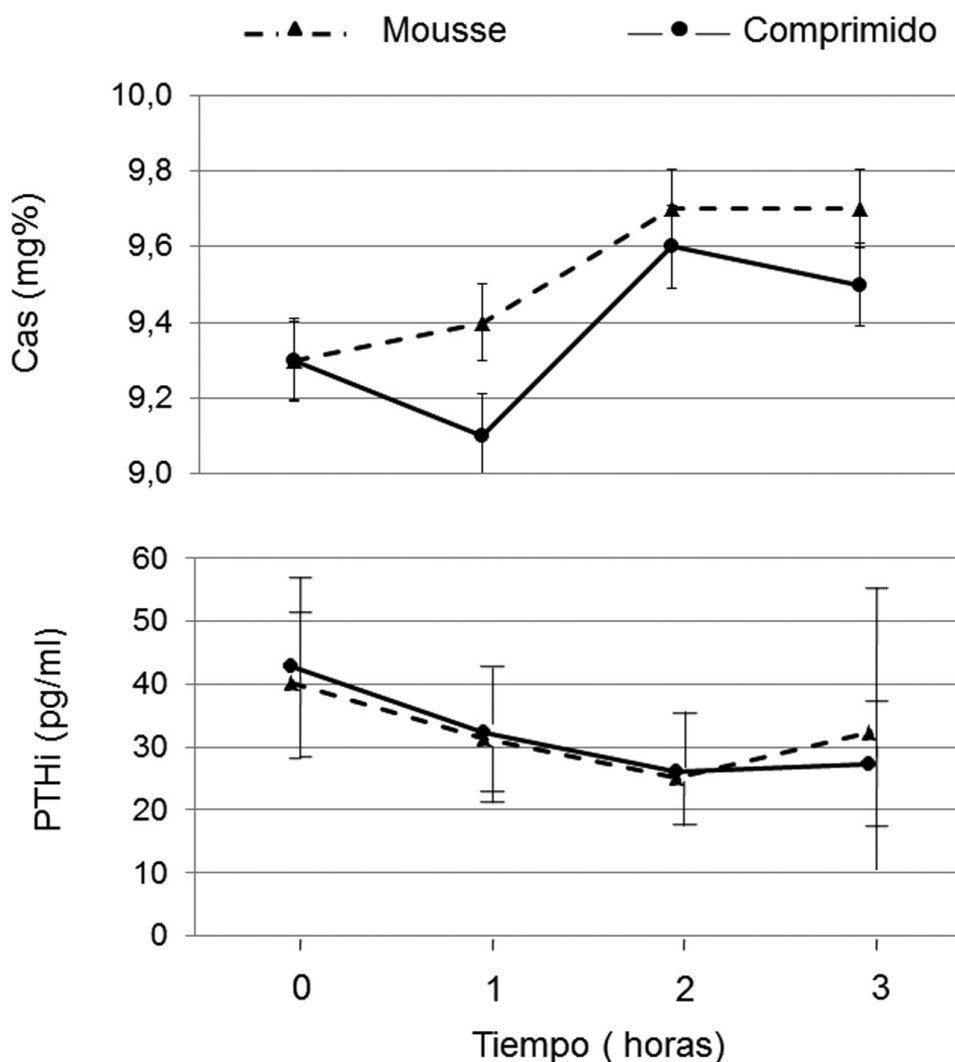
		Determinaciones bioquímicas					
		Cas (mg%) (8,5-10,5)	Ps (mg%) (2,6-4,4)	Alb (g/dl) (3,5-4,8)	CCr (ml/min) (90-120)	PTHi (pg/ml) (6-65)	25OHD (ng/ml) (>30)
Comprimidos (n=6)	Media $\pm DS$	9,3 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,2	4,1 $\pm$ 0,3	87,3 $\pm$ 14	47,2 $\pm$ 24	31,4 $\pm$ 6
	Mediana	9,2	3,0	4,3	85,0	33,0	33,0
	(Pc25-Pc75)	(9,0-9,6)	(2,9-3,3)	(3,7-4,4)	(73,6-102,2)	(31,0-70,0)	(26,0-36,0)
Mousse (n=5)	Media $\pm DS$	9,3 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,5	4,0 $\pm$ 0,1	79,8 $\pm$ 18	41,6 $\pm$ 14	28,0 $\pm$ 8
	Mediana	9,4	3,1	4,0	78,1	42,5	30,5
	(Pc25-Pc75)	(9,0-9,5)	(2,8-3,7)	(3,9-4,1)	(63,9-97,7)	(26,7-54,0)	(18,0-35,3)
p		ns	ns	ns	ns	ns	ns

Cas: calcemia; Ps: fosfatemia; Alb: albumina; CCr: clearance de creatinina; PTHi: parathormona intacta; 25ODH: 25-hidroxiviamina D; DS: desvío estándar; Pc: percentilo

comprimidos fueron: T0:  $11,3 \pm 4,0$  mg/2 h; T2:  $9,1 \pm 5,2$  mg/2 h y tiempo final:  $8,6 \pm 5,1$  mg/2 h, mientras que los correspondientes al grupo que recibió carbonato de calcio en *mousse* fueron: T0:  $10,1 \pm 4,2$  mg/2 h; T2:  $9,2 \pm 6,8$  mg/2 h y tiempo final:  $10,7 \pm 6,2$  mg/2 h. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Cuando analizamos los niveles de PTHi por formulación recibida y tiempo pos-administración observamos que, para el grupo que

recibió el carbonato de calcio comprimido, fueron: T0:  $42,7 \pm 16$  pg/ml; T1:  $32,2 \pm 10$  pg/ml; T2:  $26,0 \pm 8$  pg/ml y T3:  $27,2 \pm 11$  pg/ml, mientras para el grupo que recibió carbonato de calcio en *mousse* se observaron los siguientes valores: T0:  $40,2 \pm 13$  pg/ml; T1:  $31,3 \pm 11$  pg/ml; T2:  $25,0 \pm 9$  pg/ml y T3:  $32,2 \pm 22$  pg/ml. No hubo diferencias significativas entre los grupos; se observó la máxima supresión de PTHi en el segundo tiempo de la prueba (*mousse*:  $-38,0$  vs. comprimidos:  $-39,2\%$ ;  $p=ns$ ) (Figura 2).



**Figura 2.** Se grafican los niveles séricos alcanzados de calcio (Cas) y hormona paratiroidea intacta (PTHi) posteriores a la administración de la formulación de carbonato de calcio evaluada en los tiempos correspondientes a la prueba de inhibición de PTH.





Posteriormente se realizó el  $AUC_{0-3\text{ hrs}}$  para ambas formulaciones de carbonato de calcio (Tabla 3). No hubo diferencias estadísticamente significativa entre estas, resultando ambas comparativamente similares en cuanto a su farmacodinamia. Por último, la prueba ANOVA mostró que no hubo efecto de secuencia ( $p$  valor $<0,49$ ) y período ( $p$  valor $<0,14$ ) así como tampoco diferencia entre las formulaciones estudiadas ( $p$  valor $<0,53$ ).

### **Evaluación de preferencia y tolerancia gastrointestinal por formulación farmacológica de calcio**

Las voluntarias definieron la tolerancia según la presentación farmacológica de la siguiente manera: comprimido vs. mousse: excelente 18% vs. 18%, muy bien 36% vs. 19%, bien 36% vs. 45% y mal 10% vs. 18% respectivamente. No se observó diferencias estadísticamente significativas entre cada una de las categorías analizadas.

El 54% de las voluntarias prefirieron la presentación de carbonato de calcio en mousse y el 45% en la presentación comprimido.

### **Discusión**

Las recomendaciones dietéticas (RD) se definen como la cantidad requerida de un nutriente para cubrir las necesidades del 97,5% de la población. Para el caso específico del calcio, estas se basan en estudios observacionales que consideran en mayores de 50 años la cantidad necesaria para mantener y

minimizar las pérdidas de densidad mineral ósea y mantener la PTH en niveles normales.<sup>12</sup> El Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM) establece para el calcio una RD de 1200 mg para mujeres mayores de 50 años. Este incremento en los requerimientos de calcio durante la menopausia obedece a una mayor resorción ósea debido a los bajos niveles de estrógenos, disminución en la tasa neta de absorción de calcio y a una mayor excreción de este por el riñón.

La RD de calcio recomendado para mujeres posmenopáusicas puede ser cubierta a través de los alimentos o por suplementos de calcio. Las sales de calcio de mayor disponibilidad en el mercado son el carbonato de calcio y el citrato de calcio. Al momento de realizar una recomendación de suplementación de calcio, el factor principal para considerar es la biodisponibilidad de la sal de calcio que se seleccionará según los antecedentes clínicos y preferencias del paciente. Factores tales como aclorhidria primaria o inducida por el uso de inhibidores de la bomba de protones, número de comprimidos necesarios para alcanzar la dosis deseada y formulación farmacológica del suplemento son condicionantes de la biodisponibilidad de la sal de calcio por seleccionar.

En el presente estudio evaluamos la tasa neta de absorción de carbonato de calcio correspondiente a dos formulaciones farmacológicas distintas (comprimidos vs. *mousse*) en mujeres posmenopáusicas con una DMO en niveles de osteopenia, que por su estatus óseo no requerían tratamiento farmacológico.

**Tabla 3.** Comparación del área bajo la curva ( $AUC_{0-3\text{hrs}}$ ) entre las dos formulaciones de carbonato de calcio estudiadas

Carbonato de Calcio	$AUC_{0-3\text{hrs}}$ (log)	95%IC	90%IC	Doble test unilateral de Schuirmann
Comprimido	3,35	(3,32-3,37)	97,6;101,4%	p= 0,0001
Mousse	3,36	(3,33-3,38)		

co para osteoporosis. El sesgo que pudieran haber producido las condiciones gastrointestinales individuales de las participantes (velocidad de vaciamiento gástrico, pH gástrico, etc.) sobre la biodisponibilidad de los suplementos de calcio fue reducido a través del diseño cruzado.

Observamos que las tasas de absorción intestinal de ambas formulaciones, evaluadas en este estudio en forma indirecta a través de la prueba de inhibición de PTH, fueron en su farmacodinamia comparativamente similares. La mayor tasa de absorción de calcio se alcanzó a las dos horas de administrado el suplemento de calcio, coincidente en el tiempo con la mayor tasa de supresión de PTHi para ambas formulaciones. Estos resultados observados no fueron modificados por secuencia, período, así como tampoco la diferencia entre las formulaciones estudiadas. El  $AUC_{0-3h}$  para ambas formulaciones de carbonato de calcio mostró que desde el punto de vista de la farmacodinamia, ambas fueron comparativamente similares.

La tolerancia gastrointestinal y la preferencia fueron similares en ambas formulaciones farmacológicas de carbonato de calcio evaluadas en el estudio. Cabe señalar que una de las limitaciones del presente estudio fue el cuestionario utilizado para la evaluación de tolerancia y preferencia de las formulaciones farmacológicas estudiadas el cual no está validado; los resultados pudieron haber sido influenciados por la subjetividad individual de los participantes.

Los datos observados en el presente estudio serían de gran utilidad en la práctica clínica. El estudio NHANES III (2003-2006) comunicó que más de la mitad de las muje-

res entre 50-70 años y mayores de 70 años presentaron una ingesta de calcio por debajo de los niveles recomendados para su edad y género.<sup>13</sup> En dicho estudio, el 67% de las mujeres entre 51 y 70 años y el 65% de aquellas mayores de 70 años refirieron ser usuarias de suplementos de calcio, con los cuales cubrían en promedio 578 y 608 mg/día del calcio respectivamente, correspondiente a la RD para su edad y género. En la muestra poblacional evaluada en el presente estudio (media  $\pm$ DS: 58,9 $\pm$ 3 años) la ingesta promedio de calcio por dieta fue 687,82 $\pm$ 33 mg. Varios estudios realizados en nuestro país en adultos mayores  $\geq$  70 años registraron una ingesta promedio de calcio de 626,8 mg<sup>14,15</sup>, valores muy similares a los reportados por el estudio NHANES III (2003-2006) y a los hallados en el presente estudio.

A manera de conclusión, en esta muestra poblacional y bajo las condiciones experimentales descritas, la administración de carbonato de calcio tanto en comprimido como en *mousse* mostró similar eficacia para inhibir PTH, medida indirecta de la tasa de absorción intestinal de calcio. Estos datos serían de utilidad en la práctica clínica, ya que la presentación de carbonato de calcio en *mousse* es una opción, entre otras, de suplementación de calcio con una adecuada tasa de absorción intestinal y similar preferencia y tolerancia gastrointestinal a la formulación de carbonato de calcio en comprimido disponible en el mercado en la actualidad.

### Agradecimiento

Al laboratorio Pablo Cassará por suministrar los comprimidos y envases con tapa dosificadora de *mousse* de carbonato de calcio.



A la Dra. Mónica Lombardo por su asesoramiento técnico y a la Licenciada en Enfermería Alejandra Martínez por la realización de las extracciones de sangre de las voluntarias que participaron en el estudio.

**Conflictos de interés:** los autores no tienen conflicto de interés que declarar.

Recibido: octubre 2017.  
Aceptado: diciembre 2017.

## Referencias

1. Drake MT, Khosla S. The role of sex steroids in the pathogenesis of osteoporosis. In: Rosen CJ (ed.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Washington CD: Wiley-BlackWell; 2013. pp. 367-72.
2. Schurman L, Galich AM, González C, et al. Guías Argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis 2015. *Medicina (Buenos Aires)* 2017; 77: 46-60.
3. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013; 24:567-80.
4. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016; 27:367-76.
5. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006; 17:914-21.
6. Vázquez M, Witriw A. Guías de modelos visuales & tablas de relación peso/volumen. Buenos Aires: Vázquez-Witriw Editores; 1997.
7. Lombardo ME, Osso JN, Masculino JE, et al. Comparación entre el uso de comprimidos de carbonato o acetato de calcio, con carbonato de calcio en emulsión, en una población de pacientes con enfermedad renal crónica. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2011; 31:157-69.
8. Vázquez MB, Witriw AM (editores). Guías de modelos visuales & Tablas de relación Peso/Volumen. Buenos Aires; 1997.
9. Tablas de la Composición Química de los Alimentos. Universidad Nacional de Luján. Proyecto Argenfood: <http://www.unlu.edu.ar/~argenfood/Tablas/Tabla.htm>. 2015.
10. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 22. Nutrient Data Laboratory Home Page, <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>. 2010.
11. Guillemant S, Guillemant J, Duntze P. Comparison of the biochemical and hormonal acute effects of calcium salts. *Osteoporos Int* 1995; 5:66-7.
12. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Institute of Medicine (US) Committee to Review. *Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium*. Washington (DC): National Academy Press (US). 2011.
13. Bailey RL, Dodd KW, Goldman JA, et al. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *J Nutr* 2010; 140:817-22.

14. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:337-42.
15. Brito G, López L, Oliveri B. Nutrientes y parámetros bioquímicos relacionados con la salud ósea en mujeres mayores de 65 años. *Acta Bioq Lat* 2016; 50:395-6.