

SUPLEMENTOS DE CALCIO, SOLOS O ASOCIADOS CON VITAMINA D, Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Troncoso Mariño, Amelia¹;
Villén Romero, Noemí²

¹Unidad de Coordinación y Estrategia del
Medicamento. Instituto Catalán de la Salud
²Ámbito de Atención Primaria de Barcelona Ciudad.
Instituto Catalán de la Salud

Resumen

Los suplementos de calcio son ampliamente utilizados tanto para prevenir y tratar la osteoporosis, como para la prevención y tratamiento del déficit de calcio.

El beneficio de los suplementos de calcio, solos o asociados con vitamina D, en la prevención de fracturas osteoporóticas no está demostrado y los pocos estudios de que disponemos en la que se miden fracturas son muy heterogéneos. Este beneficio aunque modesto, es mayor en los pacientes institucionalizados. En la población general estos resultados son discordantes y los estudios que han mostrado beneficio están en el límite de la significación estadística.

Últimamente, existe controversia sobre la seguridad a largo plazo del uso de los suplementos de calcio, solos o asociados con vitamina D, por la posible asociación con un aumento del riesgo cardiovascular y de nefrolitiasis. Mientras que los suplementos de calcio sólo han mostrado un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio, el uso de los suplementos de calcio asociados con vitamina D no se ha asociado a un aumento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, estos datos son muy limitados ya que provienen mayoritariamente del ensayo clínico de la Women's Health Initiative (WHI), Calcium plus vitamin D supplementation, donde se permitió el uso personal de calcio, y cuando se analizan únicamente los datos de las pacientes sin uso personal de calcio sí se observó un aumento de este riesgo, especialmente de infarto agudo de miocardio.

El uso de suplementos de calcio, solos o asociados con vitamina D, puede tener un balance beneficio-riesgo más favorable en los pacientes institucionalizados, pero se debe reconsiderar la necesidad de este tratamiento, especialmente en la población general y cuando la ingesta de calcio y vitamina D son adecuados.

Palabras claves: calcio, riesgo cardiovascular, fracturas.

1. Introducción

El calcio es un elemento imprescindible en la formación de los huesos y los dientes, el cual participa en la coagulación sanguínea, la actividad nerviosa, la contracción de los músculos, la fisiología cardíaca y la regulación de la luz vascular.

Las cantidades diarias recomendadas de calcio varían según la edad y el estado hormonal, y son más elevadas en gente mayor. Las necesidades diarias en una persona adulta oscilan entre 1.000 mg y 1.200 mg.¹ La vitamina D contribuye a una mayor absorción de calcio, por este motivo, una dieta equilibrada y una exposición solar adecuada aseguran unos niveles óptimos de calcio.

Los suplementos de calcio están indicados en la prevención y tratamiento de la deficiencia de calcio y como coadyuvantes en el tratamiento de la osteoporosis.

Los suplementos utilizados con mayor frecuencia contienen entre 500 mg y 1.200 mg de calcio elemento y entre 400 UI y 880 UI de vitamina D. Existen diferentes sales de calcio comercializadas, una de las más habituales es el carbonato cálcico que a diferencia del resto de sales, necesita un medio ácido para favorecer su absorción (tablas 1 y 2).

Tabla 1. Suplementos de calcio oral comercializados

Sal de calcio	g de sal	g de calcio	Medicamentos	Precio unitario*
	2,5 g/sobre	1 g/sobre	Caosina® sobres	0,09 €
Calcio, carbonato	1,5 g/compr.	0,6 g/compr.	Carbocal® compr.	0,11 €
			Cimascal® compr.	0,13 €
			Natecal® compr.	0,13 €
Calcio, fosfato	1,25 g/compr.	0,5 g/compr.	Mastical® compr.	0,06 €
	0,0209 g/ml	0,0083 g/ml	Calcio 20® emulsión	
Calcio, pidolato	3,3 g/sobre	1,2 g/sobre	Ostram® sobres	0,25 €
	3,75 g/sobre	0,5 g/sobre	Ibercal® sobres	0,43 €
			Tepox cal® sobres	0,43 €
	1,852 g/compr.	0,25 g/ compr.	Ibercal® compr.	0,23 €
Calcio, carbonato + calcio, lactogluconato	0,875 g/compr. de calcio, carbonato + 1,132 g/compr. de calcio, lactogluconato	0,5 g/compr.	Calcium Sandoz® compr.	0,12 €

1,2 g calcio = 60 mEq de calcio; 1 g calcio = 50 mEq de calcio; 0,6 g de calcio = 30 mEq de calcio; 0,5 g de calcio = 25 mEq de calcio.

*Precio según el Catálogo de medicamentos del Servicio Catalán de la Salud (consultado el 13.08.2014).

Últimamente, se ha generado una preocupación por la asociación entre el uso de suplementos de calcio y el aumento del riesgo cardiovascular. El objetivo de este Boletín es revisar los datos de eficacia y seguridad de los suplementos de calcio, centrado principalmente en el riesgo cardiovascular, e identificar aquellos pacientes con un balance beneficio-riesgo más favorable.

2. Beneficio de los suplementos de calcio

Los suplementos de calcio, solos o asociados con vitamina D, han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de la osteoporosis tanto en el marco de los ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual.² De hecho, se ha llegado a sugerir que los bifosfonatos son únicamente efectivos cuando se administran concomitantemente con estos suplementos, pero hay ensayos clínicos que no lo han demostrado y probablemente no son necesarios para la mayoría de pacientes, especialmente si no tienen déficit de calcio / o vitamina D.²

El beneficio de los suplementos de calcio en prevención de fracturas no está claramente demostrado. Esta incertidumbre es debida a los pocos estudios de que disponemos donde se miden las fracturas como variable de eficacia. Además, los ensayos disponibles son muy heterogéneos por la dosis y sal de calcio utilizada, la asociación o no con vitamina D, la edad y sexo de los pacientes (ancianos frágiles, institucionalizados y mujeres postmenopáusicas) o los antecedentes de interés, como pueden ser las fracturas previas.³

En este apartado se revisarán los datos de eficacia en reducción del riesgo de fractura, por ser éste el objetivo del tratamiento farmacológico de la osteo-

porosis. En términos generales, se encontró una disminución del riesgo de cualquier tipo de fractura con el uso de suplementos de calcio asociado o no con vitamina D (RR = 0,88; IC 95% 0,83-0,95). Esta reducción del riesgo de fractura fue mayor en pacientes de edad avanzada (≥ 80 años, RR = 0,76; IC 95% 0,67-0,87), pacientes institucionalizados (RR = 0,76; IC 95% 0,66-0,88) y en aquellos pacientes con una adherencia al tratamiento superior al 80% (RR = 0,76; IC 95% 0,67-0,86).⁴

Cuando se analizan los datos por tipo de suplemento (calcio solo o asociado con vitamina D) y tipo de fractura, los resultados son variables y, además, se encuentran en el límite de la significación estadística. En este sentido, con los datos de suplementos de calcio solo no se encontró una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de fracturas totales (RR = 0,90; IC 95% 0,80-1,00).⁴ En cambio, el metanálisis de Chung et al.⁵ observó, en pacientes tratados con calcio asociado a vitamina D, una reducción del riesgo de fractura total comparada con placebo (RR = 0,88; IC 95% 0,78-0,99).

Sin embargo, esta reducción no se mantuvo al comparar el efecto con los suplementos de calcio solo (RR = 0,87; IC 95% 0,74-1,02).⁶

2.1. Beneficio en fractura de cadera

2.1.1. Suplementos de calcio solo

El análisis de las fracturas de cadera de un metanálisis, que incluyó 6.504 pacientes correspondientes a 4 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, registró un mayor riesgo de fracturas de cadera en los pacientes que recibían suplementos de calcio (800-1.200 mg / día) frente a placebo (RR = 1,64; IC 95% 1,02-2,64).⁷

Tabla 2. Suplementos de calcio en combinación con vitamina D oral comercializados

Sal de calcio	g de sal de calcio	g de calcio	UI de colecalciferol	Especialidades farmacéuticas	Precio unitario*		
Calcio, carbonato	2,5 g/compr.	1 g/compr.	880 UI/compr.	Calcio/Vitamina D3 Rovi® compr.	0,26 €		
				Calcium Sandoz D 1000® compr.	0,26 €		
				Calodis® compr.	0,26 €		
				Ideos Unidia® sobres	0,29 €		
	2,5 g/compr.	1 g/compr.	800 UI/compr.	Mastical D Unidia® compr.	0,27 €		
				1,5 g/compr.	0,6 g/compr.	1.000 UI/compr.	Demilos® compr.
	Bonesil D flas® compr.	0,13 €					
	Calcial D® compr.	0,13 €					
	Calcio D Isdin® compr.	0,13 €					
	Calcio/Vitamina D3 Kern Pharma EFG® compr.	0,13 €					
	Carbocal D® compr.	0,13 €					
	Carbonato calcico/ Colecalciferol Cinfa EFG® compr.	0,13 €					
	1,5 g/compr.	0,6 g/compr.	400 UI/compr.	Carbonato calcico/ Colecalciferol Normon EFG® compr.	0,13 €		
				Cimascal D Forte® compr.	0,13 €		
				Cimascal D Forte Flas® compr.	0,13 €		
				Disnal® compr.	0,13 €		
				Natecal D® compr.	0,13 €		
				Natecal D Flas® compr.	0,13 €		
				Veriscal D® compr.	0,13 €		
				Veriscal D Flas® compr.	0,13 €		
1,25 g/compr.				0,5 g/compr.	400 UI/compr.	Calcio D Arkopharma® compr. Ideos® compr. Mastical D® compr. Ostine® compr.	0,13 €
						0,13 €	
						0,13 €	
						0,13 €	
1,25 g/compr.	0,5 g/compr.	800 UI/compr.	Mastical D® compr.	0,13 €			
Calcio, pidolato	4,5 g/sobre	0,6 g/sobre	400 UI/sobre	Osvical D® sobres	0,43 €		
	3,75 g/sobre	0,5g/sobre	400 UI/sobre	Ibercal D® sobres Tepox cal D® sobres	0,43 € 0,47 €		
Calcio, carbonato + calcio, lactogluconato	2,1 g/compr. de calcio, carbonato + 2,716 g/compr. de calcio, lactogluconato	1,2 g/compr.	800 UI/compr.	Calcium Sandoz D® compr.	0,27 €		
	1,05 g/compr. de calcio, carbonato + 1,358 g/compr. de calcio, lactogluconato	0,6 g/compr.	400 UI/compr.	Calcium Sandoz D® compr.	0,13 €		
	0,3 g/compr. de calcio, carbonato + 2,94 g/compr. de calcio, lactogluconato	0,5 g/compr.	400 UI/compr.	Calcium Sandoz D® compr.	0,13 €		
Calcio, lactato	1,9 g/compr.		200 UI/sobre	Mencalisvit® sobres	0,07 €		
Calcio, fosfato	3,3 g/sobre	1,2 g/sobre	800 UI/sobre	Osteomerck® sobres	0,27 €		

1,2 g calcio = 60 mEq de calcio; 1 g calcio = 50 mEq de calcio; 0,6 g de calcio = 30 mEq de calcio; 0,5 g de calcio = 25 mEq de calcio.

*Precio según el Catálogo de medicamentos del Servicio Catalán de la Salud (consultado el 13.08.2014).

2.1.2. Suplementos de calcio en combinación con vitamina D

La asociación de calcio y vitamina D en el análisis de una revisión Cochrane de 9 ensayos clínicos, comparativos y aleatorizados que incluían 49.853 pacientes que recibían calcio (1.000 mg / día) asociado con vitamina D (400-800 UI / día) o placebo, redujo significativamente la incidencia de fracturas de cadera comparado con placebo (RR = 0,84; IC 95% 0,74-0,96). En el análisis de subgrupos únicamente se encontró una mayor disminución del riesgo de fractura

de cadera en aquellos pacientes institucionalizados (RR = 0,75; IC 95% 0,62-0,92).⁶

Estos resultados fueron coherentes con los obtenidos en un metanálisis posterior que incluía 45.509 pacientes, procedentes de 6 ensayos clínicos, 5 de ellos comunes con el metanálisis de la colaboración Cochrane (RR = 0,82; IC 95% 0,71-0,94).⁸ Sin embargo, cuando se compara el efecto frente a calcio solo, la asociación de calcio y vitamina D no fue más eficaz en la reducción del riesgo de fracturas de cadera (RR = 0,84; IC 95% 0,63-1,13).⁶

Tabla 3. Datos de eficacia de calcio solo o asociado con vitamina D en prevención de fracturas comparado con placebo. Resumen de los resultados de los principales metanálisis

Población	Calcio solo	Calcio asociado con vitamina D
Fractura de cadera		
General	RR = 1,64 (IC95% 1,02-2,64)7	RR = 0,84 (IC95% 0,74-0,96)6 RR = 0,82 (IC95% 0,71-0,94)8
Institucionalizada		RR = 0,75 (IC95% 0,62-0,92)6
Fractura vertebral		
General	RR = 0,77 (IC95% 0,54-1,09)9	RR = 0,89 (IC95% 0,74-1,09) 6
Fractura no vertebral		
General	RR = 0,92 (IC95% 0,81-1,05)7 RR = 0,86 (IC95% 0,43-1,72)9	RR = 0,86 (IC95% 0,78-0,96)6 RR = 0,88 (IC95% 0,78-0,99)8
Cualquier tipo de fractura		
General	RR = 0,90 (IC95% 0,80-1,00)4	RR = 0,87 (IC95% 0,77-0,97)4 RR = 0,88 (IC95% 0,78-0,99)5
Institucionalizada		RR = 0,71 (IC95% 0,57-0,89)5

2.2. Beneficio en fractura vertebral

2.2.1. Suplementos de calcio solo

El análisis de los resultados de 5 ensayos clínicos incluidos en un metanálisis sugiere que el calcio solo comparado con placebo no reduce de manera estadísticamente significativa el riesgo de fractura vertebral (RR = 0,77; IC 95% 0,54-1,09).⁹

2.2.2. Suplementos de calcio en combinación con vitamina D

La combinación de calcio más vitamina D no se asoció a una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fracturas vertebrales comparado con placebo (RR = 0,89; IC 95% 0,74-1,09).⁶

Cuando el efecto se compara con suplementos de calcio solo, tampoco se encuentra una mayor eficacia en el uso de calcio más vitamina D en las fracturas vertebrales (RR = 0,14; IC 95% 0,01-2,77).⁶ (Tabla 3).

3. Seguridad en los suplementos de calcio

Los efectos adversos relacionados con más frecuencia con el uso de suplementos de calcio son hipercalcemia y alteraciones digestivas (estreñimiento, flatulencia, náuseas, vómitos y dolor abdominal) y con menos frecuencia anorexia, sequedad de boca, cefalea, irritabilidad, poliuria, deshidratación, polidipsia o astenia.¹⁰

En los últimos años, ha crecido la preocupación por el uso crónico de suplementos de calcio porque se ha relacionado con la aparición de cálculos renales y con un aumento del riesgo cardiovascular.¹¹

3.1. Suplementos de calcio y nefrolitiasis

En los ensayos clínicos se ha observado que el uso de suplementos de calcio puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis, pero no se ha encontrado esta asociación cuando el calcio proviene de la dieta.^{11,12}

El estudio de la Women's Health Initiative (WHI), realizado en una cohorte de 36.282 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años, también evidenció que las mujeres que tomaban calcio con vitamina D tenían un 17% más de riesgo de padecer cálculos renales respecto a las que tomaban placebo (HR = 1,17; IC 95% 1,02-1,34).¹³

3.2. Suplementos de calcio y efectos cardiovasculares

El mecanismo fisiopatológico por el cual los suplementos de calcio incrementan el riesgo cardiovascular no está claro. Una hipótesis del posible mecanismo está asociada con el incremento abrupto que producen los suplementos de calcio en los niveles plasmáticos de este elemento. Las concentraciones plasmáticas altas de calcio se han asociado con medidas de aterosclerosis como el espesor en la placa de la arteria carótida y la calcificación aórtica. Es posible que este incremento súbito en los niveles plasmáticos de calcio pueda alterar también la calcificación vascular y otros procesos fisiopatológicos que ocurren en la superficie de los vasos sanguíneos.²

3.2.1. Suplementos de calcio solo

El primer estudio a evidenciar el posible riesgo cardiovascular de los suplementos de calcio fue publicado en 2008 por Bolland et al.¹⁴ A pesar de que el análisis

**Tabla 4. Datos de seguridad cardiovascular de calcio solo
Ensayos clínicos**

Estudio	Duración	Población	Tratamiento	Variabes	Resultados
Bolland 2008 ²⁰	5 años	N = 1.471 100% mujeres Edad media 74 años	Calcio (1.000 mg/d) vs. placebo	Variable combinada (IAM, ictus y muerte súbita)	RR 1,43 (IC 95% 1,01-2,04)
Lewis 2011 ²¹	5 años	Población CAIFOS N = 1.460 100% mujeres Edad media 75 años	Calcio (1.200 mg/d) vs. placebo	Variable combinada (mortalidad o hospitalización de causa aterosclerótica)	HR 0,94 (IC 95% 0,69-1,27)

Estudios observacionales prospectivos

Estudio	Seguimiento medio	Población	Tratamiento	Variabes	Resultados
Li 2012 ²²	11 años	Población EPIC-Heidelberg N = 23.980 100% mujeres Edad de 35 a 64 años	Suplementos de calcio (solos, asociados con vitaminas o minerales) vs. no suplementos	IAM (cualquier suplemento de calcio)	HR 1,86 (IC 95% 1,17-2,96)
				IAM (suplementos de calcio solos)	HR 2,39 (IC 95% 1,25-5,12)
				Mortalidad causa CV	Hombres → RR 1,20 (IC 95% 1,05-1,36) Mujeres → RR 1,06 (IC 95% 0,96-1,18)
Xiao 2013 ²³	12 años	Población NIH-AARP Diet and Health Study N = 388.229 44% mujeres Edad de 50 a 69 años	Suplementos calcio >1.000 mg/d	Mortalidad causa cardíaca	Hombres → RR 1,19 (IC 95% 1,03-1,37) Mujeres → RR 1,05 (IC 95% 0,93-1,18)
				Mortalidad cerebrovascular	Hombres → RR 1,14 (IC 95% 0,81-1,61) Mujeres → RR 1,08 (IC 95% 0,87-1,33)
				Mortalidad de causa cardíaca	RR 0,88 (IC 95% 0,68-1,14)
				Mortalidad de cualquier causa	RR 0,84 (IC 95% 0,67-1,04)
Van Hemelrijck 2013 ²⁴	11 años	Población NHANES III N = 30.818 54% mujeres Edad media 65 años	Suplementos de calcio vs. no suplementos	IAM	RR 0,85 (IC 95% 0,56-1,31)
				Insuficiencia cardíaca	RR 0,81 (IC 95% 0,32-2,01)
				AVC	RR 0,79 (IC 95% 0,45-1,36)

Metanálisis y revisiones sistemáticas

Estudio	Seguimiento medio	Población	Tratamiento	Variabes	Resultados
Bolland 2010 ¹⁹	MA de 11 ECA Seguimiento medio: 4 años	N = 11.921 83% mujeres Edad media 72 años	Suplementos calcio ≥ 500 mg/d vs. placebo	IAM	RR 1,27 (IC 95% 1,01-1,59)
				Ictus	RR 1,12 (IC 95% 0,92-1,36)
				Mortalidad global	RR 1,07 (IC 95% 0,95-1,19)
Wang 2012 ²⁰	RS de 3 ECA Duración de los ECA: 4-5 años	N = 2.713 63% mujeres	Suplementos calcio 1.000-1.200 mg/d vs. placebo	Variable combinada (IAM, ictus y muerte súbita)	RR 1,12 (IC 95% 0,97-1,30)
				Eventos cardiovasculares	RR 1,14 (IC 95% 0,92-1,41)

MA: metanálisis; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

**Tabla 5. Datos de seguridad cardiovascular de calcio asociado con vitamina
Ensayos clínicos**

Estudio	Duración	Población	Tratamiento	Variables	Resultados
Hsia 2007 ²⁵	7 años	Población WHI CaD N = 36.282 100% mujeres Edad media 62,4 años	Calcio 1.000 mg/día + Vitamina D 400 UI/día vs. placebo ¹	IAM	HR 1,05 (IC 95% 0,91-1,20)
				Revascularización	HR 1,09 (IC 95% 0,98-1,22)
				Ictus	HR 0,95 (IC 95% 0,82-1,10)
				Mortalidad de causa cardíaca	HR 1,01 (IC 95% 0,79-1,29)
				IAM, mortalidad de causa cardíaca o revascularización	HR 1,08 (IC95% 0,99-1,19)
				IAM clínico	HR 1,22 (IC 95% 1,00-1,50)
Bolland 2011 ²⁶	7 años	Población WHI CaD N = 16.718 100% mujeres Edad media 62,9 años	Calcio 1.000 mg/día + Vitamina D 400 UI/día vs. placebo ²	Revascularización	HR 1,15 (IC 95% 0,98-1,34)
				Ictus	HR 1,17 (IC 95% 0,95-1,44)
				Mortalidad de cualquier causa	HR 0,99 (IC 95% 0,86-1,14)
				IAM, mortalidad de causa cardíaca o revascularización	HR 1,13 (IC 95% 0,99-1,29)

¹Se permitió el uso personal de calcio (69% de las pacientes).

²Se excluyeron los pacientes con uso personal de calcio.

Metanálisis y revisiones sistemáticas

Estudio	Duración y estudios incluidos	Población	Tratamiento	Variables	Resultados
Bolland 2011 ²⁶	MA de 3 ECA Seguimiento medio: 6,2 años	N = 20.090	Calcio + vitamina D vs. placebo	IAM	RR 1,21 (IC 95% 1,01-1,44)
				Ictus	RR 1,20 (IC 95% 1,00-1,43)
				IAM o ictus	RR 1,16 (IC 95% 1,02-1,32)
Bolland 2011 ²⁶	MA de 9 ECA Seguimiento medio: 5,7 años	N = 28.072	Calcio +/- vitamina D vs. placebo	IAM	RR 1,24 (IC 95% 1,07-1,45)
				Ictus	RR 1,15 (IC 95% 1,00-1,32)
				IAM o ictus	RR 1,15 (IC 95% 1,03-1,27)
Wang 2012 ²⁰	RS 3 ECA Duración de los ECA: 1-7 años	N = 37.653 100% mujeres	Calcio ≥1000 mg/ día + Vitamina D ≥400 UI/ día vs. placebo	Eventos cardiovasculares	RR 0,99 (IC 95% 0,79-1,22)

MA: metanálisis; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

principal fue evaluar la eficacia de los suplementos de calcio en la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas, los autores realizaron un análisis secundario, pero que ya estaba especificado inicialmente, para determinar el papel de los suplementos de calcio en el infarto agudo de miocardio (IAM), el ictus y la muerte súbita en mujeres postmenopáusicas. El motivo de realizar este segundo análisis fue porque estudios observacionales previos¹⁵⁻¹⁸ habían sugerido que los suplementos de calcio podían ser beneficiosos en la prevención de la enfermedad cardiovascular. El ensayo clínico duró cinco años e incluyó 1.471 mujeres con una edad media de 74 años, que fueron aleatorizadas a recibir calcio (1.000 mg / día) o placebo.

Contrariamente a lo esperado, este ensayo mostró que los suplementos de calcio incrementaban la variable compuesta por IAM, ictus y muerte súbita (RR = 1,43; IC 95% 1,01-2,04).¹⁴

Los mismos autores publicaron en 2010 un metanálisis de once ensayos clínicos con un total de 11.921 pacientes (83% mujeres) de edad media de 72 años y un seguimiento medio de 4 años. Los autores hicieron un doble análisis, por una parte, analizaron los resultados los ensayos clínicos y, por otro, los resultados individuales de los pacientes (de 5 ensayos clínicos). En ambos análisis se observó que el riesgo de IAM se incrementaba alrededor de un 30% (RR =

1,27; IC 95% 1,01-1,59 y RR = 1,31; IC 95% 1,02-1,67, respectivamente) y que había una tendencia a incrementar el riesgo de ictus, mortalidad global y de la variable combinada de IAM, ictus y muerte súbita.¹⁹

En cambio, Wang et al.²⁰ publicaron una revisión sistemática que evaluaba el riesgo cardiovascular de los suplementos de calcio en monoterapia o combinado con vitamina D, en 5 estudios de cohortes prospectivos y 6 ensayos clínicos. El metanálisis de ensayos clínicos no mostró un aumento del riesgo cardiovascular estadísticamente significativo (RR = 1,14; IC 95% 0,92-1,41) con el uso de suplementos de calcio solo comparado con placebo. En base a los 5 estudios de cohortes tampoco se observó un aumento de este riesgo.

Posteriormente, se han publicado tres ensayos clínicos²¹⁻²³ con resultados también discordantes.

En el caso del estudio publicado por Lewis et al.²¹ se analizó la información del ensayo *Calcium intake fracture outcome study* (CAIFOS) realizado en 1.460 mujeres con una edad media de 75 años y que fueron aleatorizadas a recibir suplementos de calcio (1.200 mg / día) o placebo. No se observó un aumento de riesgo de la variable principal (variable combinada de mortalidad o primera hospitalización de causa arteriosclerótica) a los 5 años que duró el ensayo (HR = 0,94; IC 95% 0,69-1,27) ni a los 4 años de seguimiento posteriores (HR = 0,92; IC 95% 0,74-1,15).

Un año más tarde, Li et al.²² publicaron un estudio prospectivo realizado en 23.980 participantes de la cohorte Heidelberg del *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study* (EPIC-Heidelberg), de edades entre 35 y 64 años y sin antecedentes de eventos cardiovasculares mayores. A los 11 años de seguimiento, los autores observaron que una ingesta media de 820 mg / día de calcio en la dieta era factor protector de IAM (HR = 0,69; IC 95% 0,50-0,94). Pero cuando se analizaron los datos de los pacientes que tomaban en forma de suplementos de calcio, se observó que éstos, ya fueran solos o asociados con vitaminas o minerales, se asociaban con un aumento en la incidencia de IAM (HR = 1,86; IC 95% 1,17- 2,96). Esta asociación fue más pronunciada cuando los suplementos eran de calcio sólo (HR = 2,39; IC 95% 1,12-5,12). El efecto en el ictus y la mortalidad de causa cardiovascular fue nulo en todos los pacientes. La mayoría de los estudios publicados evalúan la incidencia de enfermedad cardiovascular, pero el papel del uso de calcio en la mortalidad cardiovascular ha sido menos consistente y menos estudiado.

En este sentido, Xiao et al.²³ publicaron en 2013 un estudio prospectivo llevado a cabo en una cohorte de 388.229 participantes (56% hombres) del *National Institutes of Health-AARP, Diet and health study*, entre 50 y 69 años. En este estudio, la ingesta de suplemen-

tos de calcio a dosis altas (> 1.000 mg / d) en hombres después de 12 años de seguimiento, se relacionó con un aumento de la mortalidad de causa cardiovascular (RR = 1,20; IC 95% 1,05-1,36), concretamente, con la mortalidad de causa cardíaca (RR = 1,19; IC 95% 1,03-1,37), pero no con la mortalidad por enfermedad cerebrovascular (RR = 1,14; IC 95% 0,81-1,61). En cambio, en las mujeres, no se observó esta relación en ninguna variable. Los autores sugieren que la variabilidad de los resultados en función del sexo podría ser debida a que las mujeres inician los suplementos de una forma más prematura que los hombres. Un consumo equivalente de calcio aportado por la dieta no se relacionó con estos riesgos ni en hombres ni en mujeres.

Estos resultados no se ratificaron en otro estudio donde no se observó una clara asociación entre el aumento de la mortalidad de causa cardiovascular y el consumo de calcio en la dieta o con el uso de suplementos de calcio.²⁴

3.2.2. Suplementos de calcio en combinación con vitamina D

Los datos del uso de calcio asociado con vitamina D provienen mayoritariamente del ensayo clínico de la *Women's Health Initiative, Calcium Plus vitamin D supplementation* (WHI CAD), que publicaron en 2007 Hsia et al.²⁵ A los 7 años de seguimiento, los autores no encontraron ninguna diferencia entre las pacientes que fueron aleatorizadas a recibir suplementos de calcio con vitamina D (1.000 mg / 400 UI) o placebo, en relación con el riesgo de IAM o muerte de causa coronaria (HR = 1,04; IC 95% 0,92-1,18) ni de ictus (HR = 0,95; IC 95% 0,82-1,10). Una limitación de este estudio fue que se permitió el uso personal de suplementos de calcio, que fue del 54% de las participantes al inicio del estudio y del 69% al final.²⁵

Por este motivo, en 2011 Bolland et al.²⁶ reanalizaron los datos del estudio WHI CAD, excluyendo la información de las pacientes que hacían un uso personal de calcio. En este análisis, se observó que el uso de suplementos de calcio y vitamina D se asociaba con un aumento del riesgo de IAM (HR = 1,22; IC 95% 1,00- 1,50), y de las variables que combinaban el IAM con revascularización o con ictus. Los mismos autores, con estos datos y dos ensayos clínicos más, realizaron un nuevo metanálisis que incluyó 20.090 pacientes donde se observó que los suplementos de calcio más vitamina D se relacionaron con un aumento del riesgo de IAM (RR = 1,21; IC 95% 1,01-1,44), ictus (RR = 1,20; IC 95% 1,00-1,43) y la variable combinada de IAM o ictus (RR = 1,16; IC 95% 1,02-1,32).²⁶ Posteriormente, con la información de este nuevo metanálisis, actualizaron su metanálisis publicado en 2010, y con los resultados actualizados se observó que el uso de calcio solo o asociado con vitamina D se asociaba con un incremento del riesgo

de IAM (RR = 1,24; IC 95% 1,07-1,45) y de la variable combinada de IAM o ictus (RR = 1,15; IC 95% 1,03-1,27). Hay que tener presente que estos resultados se basan en el análisis de las participantes de la WHI CAD que no hacían uso personal de suplementos de calcio y que este grupo no estaba definido previamente.²⁶

En la revisión sistemática de Wang et al.²⁰, comentada anteriormente, en base a tres ensayos clínicos (uno de ellos fue WHI CAD), no se observó que los suplementos de calcio con vitamina D produzcan un aumento del riesgo cardiovascular (RR = 0,99; IC 95% 0,79-1,22). (Tablas 4 y 5).

4. Implicaciones en la práctica clínica y conclusiones

Los resultados de los estudios sugieren que los suplementos de calcio, solos o asociados con vitamina D, incrementan el riesgo de IAM, pero no incrementan el riesgo de ictus o de mortalidad por cualquier causa. Estos datos deben tomarse con cautela, ya que ningún ensayo fue diseñado para evaluar estos efectos y el número de eventos cardiovasculares observados fue escaso.

Las datos de eficacia en prevención de fracturas osteoporóticas de los suplementos de calcio, solos o asociados a vitamina D, son muy limitados y en los estudios donde se observó un efecto beneficioso, los resultados se encuentran en el límite de la significación estadística. El grupo de pacientes donde parece haber un mayor beneficio es el de pacientes institucionalizados, donde podría haber un déficit de calcio y vitamina D.

Por tanto, el uso rutinario de suplementos de calcio, con o sin vitamina D, en la población general y cuando la ingesta de calcio y vitamina D en la dieta son adecuados, debería ser reconsiderado y tener en cuenta el posible incremento del riesgo cardiovascular, que aunque sea de forma modesta, puede tener una gran repercusión en la práctica clínica dada la amplia utilización de estos suplementos.

5. Bibliografía

1. Clapés Estapà J. Cómo hacer una dieta suficiente en calcio y vitamina D. *Form Med Contin Aten Prim*. 2011;18: 557-559.
2. Bolland M, Grey A, Reid I. Calcium and cardiovascular risk. *Australian Prescriber* 2013;36(1):5-8.

3. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int* (2008) 19: 1119-1123
4. 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 Agost 25;370(9588):657-666.
5. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011 Diciembre 20;155(12):827-838.
6. Avenell A, Mak JC, O'Connell D.. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Abril 14;4:CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub4.
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 Diciembre;86(6):1780-1790.
8. 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 Apr;92(4):1415-1423.
9. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002 Aug;23(4):552-559.
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos. Madrid: Colección Consejo; 2014.
11. Rosen HN. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [Accés: 15 de juliol de 2014]
12. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med*. 1997;126(7):497.
13. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354(7):669-683.
14. 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(7638):262-266.
15. Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999;149:151-61.
16. Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode K, Hennekens CH, Colditz GA, et al. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1772-9.
17. Knox EG. Ischaemic-heart-disease mortality and dietary intake of calcium. *Lancet* 1973;ii:1465-7.
18. Dawson EB, Frey MJ, Moore TD, McGanity WJ. Relationship of metal metabolism to vascular disease mortality rates in Texas. *Am J Clin Nutr* 1978;31:1188-97.
19. 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* 2010;341:c3691.
20. Wang L, Manson JE, Sesso HD. Calcium intake and risk of cardiovascular disease: a review of prospective studies and randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drug*. 2012;12(2):105-116.
21. Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res*. 2011;26(1):35-41.
22. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart*. 2012; 98(12):920-925.
23. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med*. 2013; 173(8):639-646.
24. Van Hemelrijck M, Michaëlsson K, Linseisen J, Rohmann S. Calcium intake and serum concentration in relation to risk of cardiovascular death in NHANES III. *PLoS One* 2013; 8(4):e61037.
25. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007;115(7):846-854.
26. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d2040.

En un clic...

Armonización farmacoterapéutica

- a) **Exenatida semanal para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2. Informe de evaluación comparada y dictamen.** Programa de armonización farmacoterapéutica de medicamentos en el ámbito de atención primaria y comunitaria del Servicio Catalán de la Salud.
- b) **Informe y dictamen de bromuro de glicopirronio en el tratamiento de EPOC.** Informe de evaluación comparada y dictamen. Programa de armonización farmacoterapéutica de medicamentos en el ámbito de atención primaria y comunitaria del Servicio Catalán de la Salud.
- c) **Mirabegrón en el tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de frecuencia de micción y / o incontinencia de urgencia en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva. Informe de evaluación comparada y dictamen.** Programa de armonización farmacoterapéutica de medicamentos en el ámbito de atención primaria y comunitaria del Servicio Catalán de la Salud.

Recomendaciones, evaluaciones y guías

- a) **Tratamiento hormonal continuo en pacientes con cáncer de próstata.** En pacientes con cáncer de próstata sin progresión clínica y que han presentado una respuesta favorable al tratamiento de inducción con terapia hormonal continua, no se recomienda mantener este tratamiento rutinariamente. *Recomendaciones Esencial.*
- b) **Recomendaciones sobre el uso y la dosificación de fármacos en insuficiencia renal crónica.** TerapICs. *Boletín de la Comisión Farmacoterapéutica.* Instituto Catalán de la Salud.
- c) **Tratamiento específico de la hipertensión arterial pulmonar en adultos. INFORMES AQUAS.** Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña.

Seguridad en el uso de medicamentos

- a) **Priapismo asociado a metilfenidato. Riesgo de osteonecrosis maxilar y de hipocalcemia por denosumab. Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS.** *Boletín de Farmacovigilancia de Cataluña.*

Fecha de redacción: **Noviembre 2014**

En el próximo número: **Tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madríguez, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Ramon Mora, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Rosa Rebordosa Masip

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

