

SUPLEMENTS DE CALCI, SOLS O ASSOCIATS AMB VITAMINA D, I RISC CARDIOVASCULAR

Troncoso Mariño, Amelia¹;
Villén Romero, Noemí²

¹Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament. Institut Català de la Salut

² Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut

Resum

Els suplementes de calci són àmpliament utilitzats tant per prevenir i tractar l'osteoporosi, com per a la prevenció i tractament del dèficit de calci.

El benefici dels suplementes de calci, sols o associats amb vitamina D, en la prevenció de fractures osteoporòtiques no està demostrat i els pocs estudis de què disposem on es mesuren fractures són molt heterogenis. Aquest benefici encara que modest, és major en els pacients institucionalitzats. En la població general aquests resultats són discordants i els estudis que han mostrat benefici estan en el límit de la significació estadística.

Darrerament, existeix controvèrsia sobre la seguretat a llarg termini de l'ús dels suplementes de calci, sols o associats amb vitamina D, per la possible associació amb un augment del risc cardiovascular i de nefrolitiasi. Mentre que els suplementes de calci sols han mostrat un augment del risc d'infart agut de miocardi, l'ús dels suplementes de calci associats amb vitamina D no s'ha associat a un augment del risc cardiovascular. No obstant això, aquestes dades són molt limitades ja que provenen majoritàriament de l'assaig clínic de la Women's Health Initiative (WHI), *Calcium plus vitamin D supplementation*, on es va permetre l'ús personal de calci, i quan s'analitzen únicament les dades de les pacients sense ús personal de calci sí que es va observar un augment d'aquest risc, especialment d'infart agut de miocardi.

L'ús de suplementes de calci, sols o associats amb vitamina D, pot tenir un balanç benefici-risc més favorable en els pacients institucionalitzats, però cal reconsiderar la necessitat d'aquest tractament, especialment en la població general i quan la ingesta de calci i vitamina D són adequats.

Paraules claus: calci, risc cardiovascular, fractures.

1. Introducció

El calci és un element imprescindible en la formació dels ossos i les dents, el qual participa en la coagulació sanguínia, l'activitat nerviosa, la contracció dels músculs, el fisiologisme cardíac i la regulació de la llum vascular.

Les quantitats diàries recomanades de calci varien segons l'edat i l'estat hormonal, i són majors en gent gran. Les necessitats diàries en una persona adulta oscil·len entre 1.000 mg i 1.200 mg¹. La vitamina D contribueix a una major absorció de calci, per aquest motiu, una dieta equilibrada i una exposició solar adequada asseguruen uns nivells òptims de calci.

Els suplementes de calci estan indicats en la prevenció i tractament de la deficiència de calci i com a coadjuvants en el tractament de l'osteoporosi.

Els suplementes utilitzats amb major freqüència contenen entre 500 mg i 1.200 mg de calci element i entre 400 UI i 880 UI de vitamina D. Existeixen diferents sals de calci comercialitzades, una de les més habituals és el carbonat càlcic que a diferència de la resta de sals, necessita un mitjà àcid per afavorir la seva absorció (taules 1 i 2).

Darrerament, s'ha generat una preocupació per l'associació entre l'ús de suplementes de calci i l'augment del risc cardiovascular. L'objectiu d'aquest *Butlletí* és

Taula 1. Suplements de calci oral comercialitzats

Sal de calci	g de sal	g de calci	Medicaments	Preu unitari*
	2,5 g/sobre	1 g/sobre	Caosina® sobres	0,09 €
Calci, carbonat	1,5 g/compr.	0,6 g/compr.	Carbocal® compr.	0,11 €
			Cimascal® compr.	0,13 €
			Natecal® compr.	0,13 €
Calci, fosfat	1,25 g/compr.	0,5 g/compr.	Mastical® compr.	0,06 €
	0,0209 g/ml	0,0083 g/ml	Calcio 20® emulsió	
Calci, pidolat	3,3 g/sobre	1,2 g/sobre	Ostram® sobres	0,25 €
	3,75 g/sobre	0,5 g/sobre	Ibercal® sobres	0,43 €
	1,852 g/compr.	0,25 g/compr.	Tepox cal® sobres	0,43 €
Calci, carbonat + calci, lactogluconat	0,875 g/compr. de calci, carbonat + 1,132 g/compr. de calci, lactogluconat	0,5 g/compr.	Ibercal® compr.	0,23 €
			Calcium Sandoz® compr.	0,12 €

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

*Preu segons el Catàleg de medicaments del Servei Català de la Salut (consultat el 13.08.2014).

revisar les dades d'eficàcia i seguretat dels suplements de calci, centrat principalment en el risc cardiovascular, i identificar aquells pacients amb un balanç benefici-risc més favorable.

2. Benefici dels suplements de calci

Els suplements de calci, sols o associats amb vitamina D, han estat àmpliament utilitzats en el tractament de l'osteoporosi tant en el marc dels assaigs clínics com en la pràctica clínica habitual². De fet, s'ha arribat a suggerir que els bifosfonats són únicament efectius quan s'administren concomitantment amb aquests suplements, però hi ha assaigs clínics que no ho han mostrat i probablement no són necessaris per a la majoria de pacients, especialment si no tenen dèficit de calci i/o vitamina D².

El benefici dels suplements de calci en prevenció de fractures no està clarament demostrat. Aquesta incertesa és deguda als pocs estudis de què disposem on es mesuren les fractures com a variable d'eficàcia. A més, els assaigs disponibles són molt heterogenis per la dosi i sal de calci utilitzada, l'associació o no amb vitamina D, l'edat i sexe dels pacients (ancians fràgils, institucionalitzats i dones postmenopàusiques) o els antecedents d'interès, com poden ser les fractures prèvies³.

En aquest apartat es revisaran les dades d'eficàcia en reducció del risc de fractura, per ser aquest l'objectiu del tractament farmacològic de l'osteoporosi. En termes generals, es va trobar una disminució del risc de qualsevol tipus de fractura amb l'ús de suplements de calci associat o no amb vitamina D (RR = 0,88; IC 95% 0,83-0,95). Aquesta reducció del risc de fractura va ser major en pacients d'edat avançada (≥ 80 anys, RR = 0,76; IC 95% 0,67-0,87), pacients institucionalitzats (RR = 0,76; IC 95% 0,66-0,88) i en

aquells pacients amb una adherència al tractament superior al 80% (RR = 0,76; IC 95% 0,67-0,86)⁴.

Quan s'analitzen les dades per tipus de suplement (calci sol o associat amb vitamina D) i tipus de fractura, els resultats són variables i, a més a més, es troben en el límit de la significació estadística. En aquest sentit, amb les dades de suplements de calci sol no es va trobar una reducció estadísticament significativa en la incidència de fractures totals (RR = 0,90; IC 95% 0,80-1,00)⁴. En canvi, la metanàlisi de Chung *et al.*⁵ va observar, en pacients tractats amb calci associat amb la vitamina D, una reducció del risc de fractura total comparada amb placebo (RR = 0,88; IC 95% 0,78-0,99).

No obstant això, aquesta reducció no es va mantenir en comparar l'efecte amb els suplements de calci sol (RR = 0,87; IC 95% 0,74-1,02)⁶.

2.1. Benefici en fractura de maluc

2.1.1. Suplements de calci sol

L'anàlisi de les fractures de maluc d'una metanàlisi, que va incloure 6.504 pacients corresponents a 4 assaigs clínics aleatoritzats i doble cecs, va observar un major risc de fractures de maluc en els pacients que rebien suplements de calci (800-1.200 mg/dia) enfront de placebo (RR = 1,64; IC 95% 1,02-2,64)⁷.

2.1.2. Suplements de calci en combinació amb vitamina D

L'associació de calci i vitamina D en l'anàlisi d'una revisió Cochrane de 9 assaigs clínics, comparatius i aleatoritzats que incloïen 49.853 pacients que rebien calci (1.000 mg/dia) associat amb vitamina D (400-800 UI/dia) o placebo, va reduir significativament la

Taula 2. Suplements de calci en combinació amb vitamina D oral comercialitzats

Sal de calci	g de sal de calci	g de calci	UI de colecalciferol	Especialitats farmacèutiques	Preu unitari*
Calci, carbonat	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 €
	2,5 g/compr.	1 g/compr.	800 UI/compr.	Ideos Unidia® sobres	0,29 €
				Mastical D Unidia® compr.	0,27 €
				Demilos® compr.	0,33 €
	1,5 g/compr.	0,6 g/compr.	400 UI/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 €
				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.
		0,13 €			
		0,13 €			
1,25 g/compr.	0,5 g/compr.	800 UI/compr.	Mastical D® compr.	0,13 €	
Calci, pidolat	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 €
Calci, carbonat + calci, lactogluconat	2,1 g/compr. de calci, carbonat + 2,716 g/compr. de calci, lactogluconat	1,2 g/compr.	800 UI/compr.	Calcium Sandoz D® compr.	0,27 €
	1,05 g/compr. de calci, carbonat + 1,358 g/compr. de calci, lactogluconat	0,6 g/compr.	400 UI/compr.	Calcium Sandoz D® compr.	0,13 €
	0,3 g/compr. de calci, carbonat + 2,94 g/compr. de calci, lactogluconat	0,5 g/compr.	400 UI/compr.	Calcium Sandoz D® compr.	0,13 €
Calci, lactat	1,9 g/compr.		200 UI/sobre	Mencalisvit® sobres	0,07 €
Calci, fosfat	3,3 g/sobre	1,2 g/sobre	800 UI/sobre	Osteomerck® sobres	0,27 €

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

*Preu segons el Catàleg de medicaments del Servei Català de la Salut (consultat el 13.08.2014).

incidència de fractures de maluc comparat amb placebo (RR = 0,84; IC 95% 0,74-0,96). En l'anàlisi de subgrups únicament es va trobar una major disminució del risc de fractura de maluc en aquells pacients institucionalitzats (RR = 0,75; IC 95% 0,62-0,92)⁶.

Aquests resultats van ser coherents amb els obtinguts en una metanàlisi posterior que incloïa 45.509 pacients, procedents de 6 assaigs clínics, 5 dels quals van ser comuns amb la metanàlisi de la col·laboració Cochrane (RR = 0,82; IC 95% 0,71-0,94)⁸. No obstant això, quan es compara l'efecte enfront de calci sol, l'associació de calci i vitamina D no va ser més eficaç en la reducció del risc de fractures de maluc (RR = 0,84; IC 95% 0,63-1,13)⁶.

2.2. Benefici en fractura vertebral

2.2.1. Suplements de calci sol

L'anàlisi dels resultats de 5 assaigs clínics inclosos en una metanàlisi suggereix que el calci sol comparat amb placebo no redueix de manera estadísticament significativa el risc de fractura vertebral (RR = 0,77; IC 95% 0,54-1,09)⁹.

2.2.2. Suplements de calci en combinació amb vitamina D

La combinació de calci més vitamina D no es va associar a una reducció estadísticament significativa del

Taula 3. Dades d'eficàcia de calci sol o associat amb vitamina D en prevenció de fractures comparat amb placebo. Resum dels resultats de les principals metanàlisis

Població	Calci sol	Calci associat amb vitamina D
Fractura de maluc		
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
Institucionalitzada		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
Qualsevol tipus 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
Institucionalitzada		RR = 0,71 (IC95% 0,57-0,89) ⁵

risc de fractures vertebrales comparat amb placebo (RR = 0,89; IC 95% 0,74-1,09)⁶.

Quan l'efecte es compara amb suplementes de calci sol, tampoc es troba una major eficàcia en l'ús de calci més vitamina D en les fractures vertebrales (RR = 0,14; IC 95% 0,01-2,77)⁶. (Taula 3).

3. Seguretat en l'ús dels suplementes de calci

Els efectes adversos relacionats amb més freqüència amb l'ús dels suplementes de calci són la hipercalcèmia i les alteracions digestives (com el restrenyiment, la flatulència, les nàusees, els vòmits i el dolor abdominal) i amb menys freqüència l'anorèxia, sequedat de boca, cefalea, irritabilitat, poliúria, deshidratació, polidipsia o astènia¹⁰.

En els darrers anys, ha crescut la preocupació per l'ús crònic dels suplementes de calci perquè s'ha relacionat amb l'aparició de càlculs renals i amb un augment del risc cardiovascular¹¹.

3.1. Suplementes de calci i nefrolitiasi

Als assaigs clínics s'ha observat que l'ús dels suplementes de calci pot augmentar el risc de nefrolitiasi, però no s'ha trobat aquesta associació quan el calci prové de la dieta^{11,12}.

L'estudi de la Women's Health Initiative (WHI), realitzat en una cohort de 36.282 dones postmenopàusiques entre 50 i 79 anys, també va evidenciar que les dones que prenien calci amb vitamina D tenien un 17% més de risc de patir càlculs renals respecte a les que prenien placebo (HR = 1,17; IC 95% 1,02-1,34)¹³.

3.2. Suplementes de calci i efectes cardiovasculars

El mecanisme fisiopatològic pel qual els suplementes de calci incrementen el risc cardiovascular no està clar. Una hipòtesi del possible mecanisme està associat amb l'increment abrupte que produeixen els suplementes de calci en els nivells plasmàtics d'aquest element. Les concentracions plasmàtiques altes de calci s'han associat amb mesures d'aterosclerosi com el gruix a la placa de l'artèria caròtida i la calcificació aòrtica. És possible que aquest increment abrupte en els nivells plasmàtics de calci puguin també alterar la calcificació vascular i altres processos fisiopatològics que ocorren en la superfície dels vasos sanguinis².

3.2.1. Suplementes de calci sol

El primer estudi a evidenciar el possible risc cardiovascular dels suplementes de calci va ser publicat el 2008 per Bolland *et al.*¹⁴ Malgrat que l'anàlisi principal va ser avaluar l'eficàcia dels suplementes de calci en la densitat mineral òssia i el risc de fractures, els autors van realitzar una anàlisi secundària, però que ja estava especificada inicialment, per determinar el paper dels suplementes de calci en l'infart agut de miocardi (IAM), l'ictus i la mort sobtada en dones postmenopàusiques. El motiu de realitzar aquesta segona anàlisi va ser perquè estudis observacionals previs¹⁵⁻¹⁸ havien suggerit que els suplementes de calci podien ser beneficiosos en la prevenció de la malaltia cardiovascular. L'assaig clínic va durar cinc anys i va incloure 1.471 dones amb una edat mitjana de 74 anys, que van ser aleatoritzades a rebre calci (1.000 mg/dia) o placebo. Contràriament al que s'esperava, aquest assaig va mostrar que els suplementes de calci incrementaven la variable composta per l'IAM, l'ictus i la mort sobtada (RR = 1,43; IC 95% 1,01-2,04)¹⁴.

Taula 4. Dades de seguretat cardiovascular de calci sol
Assaigs clínics

Estudi	Durada	Població	Tractament	Variabls	Resultats
Bolland 2008 ²⁰	5 anys	N = 1.471 100% dones Edat mitjana 74 anys	Calci (1.000 mg/d) vs. placebo	Variable combinada (IAM, ictus i mort sobtada)	RR 1,43 (IC 95% 1,01-2,04)
Lewis 2011 ²¹	5 anys	Població CAIFOS N = 1.460 100% dones Edat mitjana 75 anys	Calci (1.200 mg/d) vs. placebo	Variable combinada (mortalitat o hospitalització de causa ateroscleròtica)	HR 0,94 (IC 95% 0,69-1,27)

Estudis observacionals prospectius

Estudi	Seguiment mitjà	Població	Tractament	Variabls	Resultats
Li 2012 ²²	11 anys	Població EPIC-Heidelberg N = 23.980 100% dones Edat de 35 a 64 anys	Suplements de calci (sols, associats amb vitamines o minerals) vs. no suplements	IAM (qualsevol suplement de calci)	HR 1,86 (IC 95% 1,17-2,96)
				IAM (suplements de calci sols)	HR 2,39 (IC 95% 1,25-5,12)
				Mortalitat causa CV	Homes → RR 1,20 (IC 95% 1,05-1,36) Dones → RR 1,06 (IC 95% 0,96-1,18)
Xiao 2013 ²³	12 anys	Població NIH-AARP Diet and Health Study N = 388.229 44% dones Edat de 50 a 69 anys	Suplements calci >1.000 mg/d	Mortalitat causa cardíaca	Homes → RR 1,19 (IC 95% 1,03-1,37) Dones → RR 1,05 (IC 95% 0,93-1,18)
				Mortalitat cerebrovascular	Homes → RR 1,14 (IC 95% 0,81-1,61) Dones → RR 1,08 (IC 95% 0,87-1,33)
				Mortalitat de causa cardíaca	RR 0,88 (IC 95% 0,68-1,14)
				Mortalitat de qualsevol causa	RR 0,84 (IC 95% 0,67-1,04)
Van Hemelrijck 2013 ²⁴	11 anys	Població NHANES III N = 30.818 54% dones Edat mitjana 65 anys	Suplements de calci vs. no suplements	IAM	RR 0,85 (IC 95% 0,56-1,31)
				Insuficiència cardíaca	RR 0,81 (IC 95% 0,32-2,01)
				AVC	RR 0,79 (IC 95% 0,45-1,36)

Metanàlisis i revisions sistemàtiques

Estudi	Seguiment mitjà	Població	Tractament	Variabls	Resultats
Bolland 2010 ¹⁹	MA d'11 AC Seguiment mitjà: 4 anys	N = 11.921 83% dones Edat mitjana 72 anys	Suplements calci ≥ 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)
				Mortalitat global	RR 1,07 (IC 95% 0,95-1,19)
				Variable combinada (IAM, ictus i mort sobtada)	RR 1,12 (IC 95% 0,97-1,30)
Wang 2012 ²⁰	RS de 3 ACA Durada dels ACA: 4-5 anys	N = 2.713 63% dones	Suplements calci 1.000-1.200 mg/d vs. placebo	Esdeveniments cardiovasculars	RR 1,14 (IC 95% 0,92-1,41)

MA: metanàlisi; RS: revisió sistemàtica; ACA: assaig clínic aleatoritzat.

Taula 5. Dades de seguretat cardiovascular de calci associat amb vitamina
Assaigs clínics

Estudi	Durada	Població	Tractament	Variables	Resultats
Hsia 2007 ²⁵	7 anys	Població WHI CaD N = 36.282 100% dones Edat mitjana 62,4 anys	Calci 1.000 mg/dia + Vitamina D 400 UI/dia vs. placebo ¹	IAM	HR 1,05 (IC 95% 0,91-1,20)
				Revascularització	HR 1,09 (IC 95% 0,98-1,22)
				Ictus	HR 0,95 (IC 95% 0,82-1,10)
				Mortalitat de causa cardíaca	HR 1,01 (IC 95% 0,79-1,29)
				IAM, mortalitat de causa cardíaca o revascularització	HR 1,08 (IC95% 0,99-1,19)
Bolland 2011 ²⁶	7 anys	Població WHI CaD N = 16.718 100% dones Edat mitjana 62,9 anys	Calci 1.000 mg/dia + Vitamina D 400 UI/dia vs. placebo ²	IAM clínic	HR 1,22 (IC 95% 1,00-1,50)
				Revascularització	HR 1,15 (IC 95% 0,98-1,34)
				Ictus	HR 1,17 (IC 95% 0,95-1,44)
				Mortalitat de qualsevol causa	HR 0,99 (IC 95% 0,86-1,14)
				IAM, mortalitat de causa cardíaca o revascularització	HR 1,13 (IC 95% 0,99-1,29)

¹Es va permetre l'ús personal de calci (69% de les pacients).

²Es van excloure les pacients amb ús personal de calci.

Metanàlisis i revisions sistemàtiques

Estudi	Durada i estudis inclosos	Població	Tractament	Variables	Resultats
Bolland 2011 ²⁶	MA de 3 AC Seguiment mitjà: 6,2 anys	N = 20.090	Calci + 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 AC Seguiment mitjà: 5,7 anys	N = 28.072	Calci +/- 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 ACA Durada dels ACA: 1-7 anys	N = 37.653 100% dones	Calci ≥1000 mg/dia + Vitamina D ≥400 UI/dia vs. placebo	Esdeveniments cardiovasculars	RR 0,99 (IC 95% 0,79-1,22)

MA: metanàlisi; RS: revisió sistemàtica; ACA: assaig clínic aleatoritzat.

Els mateixos autors van publicar l'any 2010 una metanàlisi d'onze assaigs clínics amb un total d'11.921 pacients (83% dones) d'edat mitjana de 72 anys i un seguiment mitjà de 4 anys. Els autors van fer una doble anàlisi, d'una banda, van analitzar els resultats dels assaigs clínics i, d'altra banda, els resultats individuals dels pacients (de 5 assaigs clínics). En ambdues anàlisis es va observar que el risc d'IAM s'incrementava al voltant d'un 30% (RR = 1,27; IC 95% 1,01-1,59 i RR = 1,31; IC 95% 1,02-1,67, respectivament) i que hi havia una tendència a incrementar el risc d'ictus, de la mortalitat global i de la variable combinada d'IAM, ictus i mort sobtada¹⁹.

En canvi, Wang *et al.*²⁰ van publicar una revisió sistemàtica que avaluava el risc cardiovascular dels suplementos de calci en monoteràpia o combinat amb vitamina D, en 5 estudis de cohorts prospectius i 6 assaigs clínics. La metanàlisi d'assaigs clínics no va mostrar un augment del risc cardiovascular estadísticament significatiu (RR = 1,14; IC 95% 0,92-1,41) amb l'ús de suplementos de calci sol comparat amb placebo. En base als 5 estudis de cohorts tampoc es va observar un augment d'aquest risc.

Posteriorment, s'han publicat tres assaigs clínics²¹⁻²³ amb resultats també discordants.

En el cas de l'estudi publicat per Lewis *et al.*²¹ es va analitzar la informació de l'assaig *Calcium intake fracture outcome study* (CAIFOS) realitzat a 1.460 dones amb una edat mitjana de 75 anys i que van ser aleatoritzades a rebre suplement de calci (1.200 mg/dia) o placebo. No es va observar un augment de risc de la variable principal (variable combinada de mortalitat o primera hospitalització de causa arterioscleròtica) als 5 anys que va durar l'assaig (HR = 0,94; IC 95% 0,69-1,27) ni als 4 anys de seguiment posteriors (HR = 0,92; IC 95% 0,74-1,15).

Un any més tard, Li *et al.*²² van publicar un estudi prospectiu realitzat a 23.980 participants de la cohort de Heidelberg del European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC-Heidelberg), d'edats entre 35 i 64 anys i sense antecedents d'esdeveniments cardiovasculars majors. Als 11 anys de seguiment, els autors van observar que una ingesta mitjana de 820 mg/dia de calci en la dieta era factor protector d'IAM (HR = 0,69; IC 95% 0,50-0,94). Però quan es van analitzar les dades dels pacients que prenen en forma de suplement de calci, es va observar que aquests, ja fossin sols o associats amb vitamines o minerals, s'associaven amb un augment en la incidència d'IAM (HR = 1,86; IC 95% 1,17-2,96). Aquesta associació va ser més pronunciada quan els suplement eren de calci sol (HR = 2,39; IC 95% 1,12-5,12). L'efecte en l'ictus i la mortalitat de causa cardiovascular va ser nul en tots els pacients. La majoria dels estudis publicats avaluen la incidència de la malaltia cardiovascular, però el paper de l'ús de calci en la mortalitat cardiovascular ha estat menys consistent i menys estudiada.

En aquest sentit, Xiao *et al.*²³ van publicar el 2013 un estudi prospectiu dut a terme en una cohort de 388.229 participants (56% homes) del National Institutes of Health-AARP, *Diet and health study*, entre 50 i 69 anys. En aquest estudi, la ingesta de suplement de calci a dosis altes (> 1.000 mg/d) en homes després de 12 anys de seguiment, es va relacionar amb un augment de la mortalitat de causa cardiovascular (RR = 1,20; IC 95% 1,05-1,36), concretament, amb la mortalitat de causa cardíaca (RR = 1,19; IC 95% 1,03-1,37), però no amb la mortalitat per malaltia cerebrovascular (RR = 1,14; IC 95% 0,81-1,61). En canvi, en les dones, no es va observar aquesta relació en cap variable. Els autors suggereixen que la variabilitat dels resultats en funció del sexe podria ser deguda al fet que les dones inicien els suplement d'una forma més prematura que els homes. Un consum equivalent de calci aportat per la dieta no es va relacionar amb aquests riscos ni en homes ni en dones.

Aquests resultats no es van ratificar en un altre estudi on no es va observar una clara associació entre l'augment de la mortalitat de causa cardiovascular i el consum de calci a la dieta o amb l'ús de suplement de calci²⁴.

3.2.2. Suplements de calci en combinació amb vitamina D

Les dades de l'ús de calci associat amb la vitamina D provenen majoritàriament de l'assaig clínic de la Women's Health Initiative, *Calcium plus vitamin D supplementation* (WHI CaD), que van publicar el 2007 Hsia *et al.*²⁵ Als 7 anys de seguiment, els autors no van trobar cap diferència entre les pacients que van ser aleatoritzades a rebre suplement de calci amb vitamina D (1.000 mg/400 UI) o placebo, en relació amb el risc d'IAM o mort de causa coronària (HR = 1,04; IC 95% 0,92-1,18) ni al d'ictus (HR = 0,95; IC 95% 0,82-1,10). Una limitació d'aquest estudi va ser que es va permetre l'ús personal de suplement de calci, que va ser del 54% de les participants a l'inici de l'estudi i del 69% al final²⁵.

Per aquest motiu, el 2011 Bolland *et al.*²⁶ van reanalitzar les dades de l'estudi WHI CaD, excloent-hi la informació de les pacients que feien un ús personal de calci. En aquesta anàlisi, es va observar que l'ús de suplement de calci i vitamina D s'associava amb un augment de risc d'IAM (HR = 1,22; IC 95% 1,00-1,50), i de les variables que combinaven l'IAM amb la revascularització o amb l'ictus. Els mateixos autors, amb aquestes dades i dos assaigs clínics més, van realitzar una nova metanàlisi que va incloure 20.090 pacients on es va observar que els suplement de calci més vitamina D es van relacionar amb un augment del risc d'IAM (RR = 1,21; IC 95% 1,01-1,44), ictus (RR = 1,20; IC 95% 1,00-1,43) i la variable combinada d'IAM o ictus (RR = 1,16; IC 95% 1,02-1,32)²⁶. Posteriorment, amb la informació d'aquesta nova metanàlisi, van actualitzar la seva metanàlisi publicada l'any 2010, i amb els resultats actualitzats es va observar que l'ús de calci sol o associat amb la vitamina D s'associava amb un increment del risc d'IAM (RR = 1,24; IC 95% 1,07-1,45) i de la variable combinada d'IAM o ictus (RR = 1,15; IC 95% 1,03-1,27). S'ha de tenir present que aquests resultats es basen en l'anàlisi de les participants de la WHI CaD que no feien ús personal de suplement de calci i que aquest grup no estava definit prèviament²⁶.

En la revisió sistemàtica de Wang *et al.*²⁰, comentada anteriorment, en base a tres assaigs clínics (un d'ells va ser la WHI CaD), no es va observar que els suplement de calci amb vitamina D produeixin un augment del risc cardiovascular (RR = 0,99; IC 95% 0,79-1,22). (Taules 4 i 5).

4. Implicacions en la pràctica clínica i conclusions

Els resultats dels estudis suggereixen que els suplement de calci, sols o associats amb vitamina D, incrementen el risc d'IAM, però no incrementen el risc d'ictus o de mortalitat per qualsevol causa. Aquestes dades s'han de prendre amb cautela, ja que cap as-

saig va ser dissenyat per avaluar aquests efectes i el nombre d'esdeveniments cardiovasculars observats va ser petit.

Las dades d'eficàcia en prevenció de fractures osteoporòtiques dels suplementes de calci, sols o associats a vitamina D, són molt limitades i en els estudis on es va observar un efecte beneficiós, els resultats es troben en el límit de la significació estadística. El grup de pacients on sembla haver un major benefici és el dels pacients institucionalitzats, on podria haver un dèficit de calci i vitamina D.

Per tant, l'ús rutinari dels suplementes de calci, amb o sense vitamina D, en la població general i quan la ingesta de calci i vitamina D en la dieta són adequats, hauria de ser reconsiderat i tenir en compte el possible increment del risc cardiovascular, que encara que sigui de forma modesta, pot tenir una gran repercussió en la pràctica clínica atesa l'àmplia utilització d'aquests suplementes.

5. Bibliografia

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 Desembre 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 Desembre;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, Rohrmann 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 (EPICHeidelberg). *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, Michaelsson K, Linseisen J, Rohrmann 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...

Harmonització farmacoterapèutica

- a) **Exenatida setmanal per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2. Informe d'avaluació comparada i dictamen.** Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut.
- b) **Informe i dictamen de bromur de glicopirroni en el tractament de l'MPOC.** Informe d'avaluació comparada i dictamen. Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut.
- c) **Mirabegró en el tractament simptomàtic de la urgència, augment de freqüència de micció i/o incontinència d'urgència en pacients adults amb síndrome de bufeta hiperactiva. Informe d'avaluació comparada i dictamen.** Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut.

Recomanacions, avaluacions i guies

- a) **Tractament hormonal continu en pacients amb càncer de pròstata.** En pacients amb càncer de pròstata sense progressió clínica i que han presentat una resposta favorable al tractament d'inducció amb teràpia hormonal contínua, no es recomana mantenir aquest tractament rutinàriament. *Recomanacions Essencial.*
- b) **Recomanacions sobre l'ús i la dosificació de fàrmacs en la insuficiència renal crònica.** *TerapICS. Butlletí de la Comissió Farmacoterapèutica.* Institut Català de la Salut.
- c) **Tractament específic de la hipertensió arterial pulmonar en adults. INFORMES AQUAS.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Seguretat en l'ús de medicaments

- a) **Priapisme associat a metilfenidat. Risc d'osteonecrosi maxil·lar i d'hipocalcèmia per denosumab. Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS.** *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.*

Data de redacció: **Novembre 2014**

En el proper número: **Tractament de la psoriasi amb agents biològics**

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, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Núria Escoda, Cristina Espinosa, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, M^a José Gaspar, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, 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

