

SUPLEMENTOS DE CALCIO, OSTEOPOROSIS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Sumario

INTRODUCCIÓN

EFICACIA DE LOS SUPLEMENTOS DE CALCIO EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS SUPLEMENTOS DE CALCIO

- Evidencia de ensayos clínicos y metaanálisis
- Evidencia de estudios observacionales
- Mecanismos patogénicos que pueden explicar los efectos cardiovasculares de los suplementos de calcio

¿ES NECESARIO PRESCRIBIR SUPLEMENTOS DE CALCIO Y VITAMINA D CUANDO SE PRESCRIBEN FÁRMACOS PARA LA OSTEOPOROSIS?

CONCLUSIONES

INTRODUCCIÓN

Para la homeostasis normal del esqueleto en personas de todas las edades, especialmente en niños y ancianos, es importante un aporte adecuado de calcio y vitamina D¹.

Numerosas guías de tratamiento de la osteoporosis, recomiendan el uso de suplementos de calcio y vitamina D cuando no se consigue un aporte adecuado mediante la ingesta, así como asociarlos siempre a cualquiera de los otros fármacos utilizados para la prevención de fracturas².

Datos de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética³ (ENIDE 2009-2010) realizada en población de 18-64 años indican una ingesta media de calcio de 835 mg/día y de 886 mg/día para mujeres y hombres respectivamente, que superan las ingestas recomendadas para la población española, establecidas en dicho documento en 800 mg/día (ENIDE). En general, las agencias e instituciones internacionales recomiendan una ingesta diaria de calcio que oscila entre los 600 y los 1.500 mg/día, para personas adultas según edad, sexo, países o situación vital, recomendando ingestas superiores a los 1.000 mg/día a las personas con mayor riesgo de de fracturas⁴.

Administrar suplementos de calcio sólo a quien no tenga un aporte suficiente con la dieta

En la CAPV, el 12,5% de las mujeres mayores de 50 años tiene una prescripción de suplementos de calcio (mayoritariamente asociado con vitamina D); el 48,6% de ellas reciben, además, otros fármacos para la prevención de fracturas⁵.

A pesar de que los suplementos de calcio han demostrado su eficacia en la reducción de la pérdida de masa ósea, su eficacia en la reducción del riesgo de fracturas es todavía incierta, salvo en ancianos institucionalizados¹. Por otra parte, desde hace décadas es co-

nocido que el calcio dietético podría tener, además, un efecto positivo sobre algunos factores de riesgo cardiovascular como el colesterol, la tensión arterial o el peso y estudios epidemiológicos señalaban una relación inversa entre ingesta dietética de calcio y el riesgo cardiovascular (RCV)⁶. Sin embargo, en los últimos años ha surgido, paradójicamente, evidencia controvertida sobre el aumento del RCV en personas que tomaban suplementos de calcio⁷⁻¹².

El objetivo de este boletín es revisar las evidencias de los beneficios de los suplementos de calcio en la prevención de fracturas, de sus posibles riesgos cardiovasculares y reconsiderar su papel en la osteoporosis.

EFICACIA DE LOS SUPLEMENTOS DE CALCIO EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

A la hora de evaluar la eficacia de los suplementos de calcio en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, hay que tener en cuenta que los estudios son heterogéneos en lo que se refiere a la dosis y sal de calcio utilizada, a la asociación o no con vitamina D, a la adherencia al tratamiento y a las características de las poblaciones estudiadas (edad, género, riesgo basal de fractura, pacientes institucionalizados o no).

Los suplementos de calcio y vitamina D han probado tener beneficio en mujeres de edad avanzada institucionalizadas con una baja ingesta dietética de calcio, reduciendo significativamente el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales⁹.

Sin embargo, el beneficio es menos claro para las personas mayores que viven en la comunidad. Los resultados de dos metaanálisis¹³⁻¹⁴ de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sugirieron que los suplementos de calcio reducían el riesgo de fracturas totales, pero podían aumentar el riesgo de fracturas de cadera. Los resultados del estudio WHI mostraron que, aunque los suplementos de calcio con vitamina D producían una pequeña pero significativa mejora en la densidad mineral ósea, esta mejora no se asoció con una reducción significativa de fracturas de cadera y aumentó el riesgo de cálculos renales en mujeres postmenopáusicas sanas⁹.

Datos de un estudio observacional¹⁵ (cohorte sueca de más de 60.000 mujeres) apuntan a que el aumento en el consumo de calcio más allá de los 750 mg/día no se asocia a reducciones del riesgo de fractura o de osteoporosis.

RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS SUPLEMENTOS DE CALCIO

Evidencia de ensayos clínicos y metaanálisis de ECA (ver resumen en ANEXO TABLAS. Tabla 1)

La publicación en los últimos años de estudios que sugieren que el uso de suplementos de calcio está asociado con el aumento de aparición de eventos cardiovasculares, es motivo de gran debate.

Una de las limitaciones a destacar de los metaanálisis realizados es que el riesgo de eventos cardiovasculares no era el objetivo de los ensayos incluidos y que la información sobre dichos eventos no se recogió siempre de forma sistemática. Además, no se disponía de información de datos individuales de pacientes en todos los ensayos clínicos incluidos y los estudios son heterogéneos. A todo ello hay que añadir que los distintos autores analizan datos de los mismos ensayos de diferente forma, llegando a diferentes conclusiones¹².

Los datos sobre el posible incremento del riesgo cardiovascular de los suplementos de calcio no son concluyentes

- La polémica comenzó con la publicación de un análisis secundario¹⁶ de un ECA en el que se observó un aumento significativo del riesgo de IAM y un aumento no significativo de riesgo de ictus con el uso de suplementos de calcio.
- En un metaanálisis¹⁷ realizado por los mismos autores, el riesgo de IAM aumentó en un 31% en los pacientes que tomaron suplementos de calcio de más de 500 mg/día. El incremento del riesgo se limitaba a los pacientes con un consumo de calcio en la dieta por encima de la mediana (805 mg/día).

- En contraposición a los resultados anteriores, en un ECA¹⁸ de 5 años de duración (1.460 mujeres postmenopáusicas) y posterior seguimiento de 4,5 años, no se observó aumento del riesgo de muerte o de hospitalización por evento cardiovascular con suplementos de 1.200 mg/día de calcio ni en los 5 años del ECA ni en los 9,5 años totales de seguimiento.
- Los datos sobre los suplementos de calcio asociados a vitamina D provienen en su práctica totalidad del estudio WHICaD¹⁹ (más de 36.000 mujeres postmenopáusicas y 7 años de seguimiento), en el que se observó que el uso de la asociación no aumentó de forma significativa el riesgo de IAM o muerte por enfermedad coronaria ni de ictus. Los autores indican que una limitación del estudio es que las pacientes podían tomar calcio por su cuenta (uso personal de suplementos de calcio). La ingesta media basal de calcio, dieta y suplementos, fue de 1.150 mg/día y el 54% de las pacientes tomaban por su cuenta suplementos de calcio.
- A la vista de estos datos Bolland y colaboradores realizaron un reanálisis²⁰ de los datos del WHICaD en el que se excluyeron los datos de las pacientes con uso personal de calcio y además, actualizaron los datos de su anterior metaanálisis del 2010. En este nuevo metaanálisis, con datos de 24.869 pacientes, se observó un mayor riesgo de IAM con los suplementos de calcio solos o asociados a vitamina D. Tratar durante 5 años a 1000 pacientes con calcio o calcio más vitamina D causaría un exceso de 6 IAM o ictus y prevendría 3 fracturas.
- Para contrastar los resultados aportados en el metaanálisis de Bolland de 2011, los autores del WHICaD reanalizaron los datos del estudio WHICaD y los combinaron con los del WHI Observational Study (WHI OS). Se realizó el análisis de los datos teniendo en cuenta el uso personal basal o no de suplementos de calcio y no se observó aumento en el riesgo de IAM, ictus, enfermedad cardiaca total o enfermedad cardiovascular con el uso de suplementos²¹.

Evidencia de estudios observacionales (ver resumen en ANEXO TABLAS. Tabla 2)

En una revisión sistemática²² de cuatro estudios de cohortes en población general, no se observaron diferencias en la aparición de eventos cardiovasculares entre las personas que tomaron suplementos de calcio y las que no los tomaron. Algunos estudios de cohortes más recientes, no incluidos en la revisión anterior y que se mencionan a continuación, apuntan a un aumento del riesgo de IAM en los pacientes que toman suplementos de calcio. No obstante este tipo de estudios se deben interpretar con cautela, ya que los usuarios de suplementos nutricionales tienden a tener características diferentes a los no usuarios, lo que puede hacer que no se controlen todos los factores de confusión.

- En el estudio Kuopio²³, realizado sobre una cohorte de mujeres finlandesas con un seguimiento de 6,5 años, con datos basales de ingesta de lácteos y de suplementos de calcio, sin especificar dosis, se observó un aumento del riesgo global de enfermedad cardiovascular (muerte, IAM, angina) en el grupo de mujeres que tomaban suplementos de calcio.
- En el estudio de cohortes EPIC–Heidelberg²⁴, realizado en población alemana de ambos sexos y con un seguimiento de 12 años, el uso de suplementos de calcio se asoció con un mayor riesgo de IAM, pero no de ictus ni de muerte de causa cardiovascular mientras que el consumo de calcio de la dieta no mostró una asociación con el RCV.
- En una cohorte²⁵ de 61.443 mujeres con un seguimiento de 19 años, se analizaron las tasas de muerte (por cualquier causa, muerte por causas cardiovasculares, por IAM o por ictus) comparando diferentes rangos de dosis diaria de calcio. Hubo una asociación «en forma de U» entre la ingesta total de calcio y la mortalidad. El uso de suplementos no tenía efecto en sí, salvo en el grupo que tomaba más de 1.400 mg/día de calcio, en el que aumentaba la mortalidad.
- En un reciente estudio de cohortes²⁶ de población norteamericana tras un seguimiento de 12 años se analizaron las tasas de muerte cardiovascular global, muerte cardiaca y muerte cerebrovascular. En hombres se encontró un desconcertante aumento en la mortalidad cardiovascular global y muerte cardiaca con el uso de suplementos de más de 1.000 mg/día respecto a la no utilización. En mujeres no había asociación entre el uso de suplementos de calcio y la muerte por ninguna de estas causas.

CALCIO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

- Las discrepancias entre los resultados de los ensayos publicados descartan conclusiones firmes, pero es plausible que los suplementos de calcio puedan aumentar el riesgo cardiovascular¹⁰.
- La cuestión no está resuelta, fundamentalmente por la ausencia de ensayos específicamente diseñados para demostrar tal asociación. Sin embargo, no hay ensayos en marcha lo suficientemente grandes como para aportar pruebas concluyentes y teniendo en cuenta el daño potencial a los participantes, es improbable que los haya en el futuro⁷.

Mecanismos patogénicos que pueden explicar los efectos cardiovasculares de los suplementos de calcio⁶⁻⁷

Un mecanismo que podría explicar el aumento de efectos adversos cardiovasculares es que el uso de suplementos de calcio aumenta de forma brusca la calcemia, mientras que la ingesta de alimentos ricos en calcio produce cambios mucho menores en los niveles séricos de calcio, debido a un tránsito intestinal más lento por el contenido en proteínas y grasa de los alimentos ricos en calcio. Es posible que la hipercalcemia tras la toma de suplementos de calcio pueda afectar la calcificación vascular y otros procesos fisiopatológicos que ocurren a nivel de la superficie de los vasos sanguíneos. Si así fuese, el tomar suplementos de calcio en ayunas y la utilización de suplementos con dosis altas de calcio en una única toma diaria aumentarían sus efectos cardiovasculares.

Esta hipótesis llevaría a aconsejar que en el caso de requerir suplementos, se administren después de las comidas y que en el caso de utilizar dosis altas se den en dosis fraccionadas⁶ (por ejemplo dos dosis de 500 mg en lugar de una dosis de 1.000 mg). Actualmente en la CAPV⁵ el 22,5% de todos los pacientes que reciben prescripciones de suplementos de calcio lo hacen en forma de comprimidos o sobres de 1.000 mg o más.

EN LA PRÁCTICA: evitar el uso rutinario de los suplementos de calcio

- Antes de prescribir suplementos adicionales de calcio es necesario conocer la ingesta de calcio en la dieta del paciente, así como indagar si toma algún suplemento de calcio por su cuenta (productos de herboristería,...). Puede consultarse la base de datos española de composición de alimentos, desarrollada y actualizada por la Redbedca (<http://www.bedca.net/>)
- Se debería poner el énfasis en la población con una baja ingesta de calcio en lugar de aumentar la ingesta en las personas que ya están consumiendo cantidades suficientes²⁵. Los suplementos de calcio deberían reservarse para aquellos pacientes con una ingesta baja en calcio (< 800 mg/día)⁶.
- En el caso de requerir suplementos de calcio, se aconseja administrarlos después de las comidas y, si se utilizan dosis altas, hacerlo en dosis fraccionadas (por ejemplo dos dosis de 500 mg en lugar de una dosis de 1.000 mg)⁶.

¿ES NECESARIO PRESCRIBIR SUPLEMENTOS DE CALCIO Y VITAMINA D CUANDO SE PRESCRIBEN FÁRMACOS PARA LA OSTEOPOROSIS?

Prácticamente todos los ensayos clínicos con fármacos para la osteoporosis han incluido de forma rutinaria la administración conjunta de suplementos de calcio y vitamina D. Por ello las guías de osteoporosis² recomiendan su uso conjunto y las fichas técnicas de los mismos recogen que si el aporte de calcio con la dieta es inadecuado, los pacientes deben recibir aporte complementario de calcio y vitamina D. Por el momento no se dispone de evidencia suficiente para modificar las recomendaciones actuales. Por tanto, si se usan fármacos para la osteoporosis establecida, se debe asegurar un aporte dietético adecuado de calcio y vitamina D y, en caso contrario, utilizar suplementos^{7,11}. Actualmente en la CAPV⁵ el 67,3% de los pacientes con prescripciones de fármacos para la osteoporosis reciben además suplementos de calcio (sólo o con vitamina D).

CONCLUSIONES

- Los datos de ensayos clínicos sugieren que los suplementos de calcio no son una estrategia preventiva adecuada para reducir el riesgo de fractura de cadera.
- Los ancianos frágiles, especialmente mujeres institucionalizadas, son las que pueden beneficiarse de la utilización de suplementos de calcio y vitamina D.
- La evidencia disponible de ensayos clínicos y de estudios de cohortes que relaciona el uso de suplementos de calcio solo o en asociación con vitamina D con un aumento de eventos cardiovasculares es controvertida. Los datos procedentes de los mismos estudios analizados por distintos autores muestran resultados contradictorios.
- Datos de recientes estudios observacionales apuntan a un posible aumento del riesgo cardiovascular cuando se toman dosis altas de suplementos de calcio.
- Los suplementos de calcio pueden aumentar ligeramente la incidencia de cálculos renales.
- Es importante indagar el consumo dietético de calcio de los pacientes y reforzar el consumo de alimentos ricos en dicho mineral. No es necesario suplementar a quien no tiene deficiencia.
- En el caso de indicar suplementos de calcio, es preferible administrarlos después de las comidas y en caso de requerir dosis altas, administrarlas en dosis fraccionadas.
- Si se usan fármacos para la osteoporosis establecida, se debe asegurar un aporte dietético adecuado de calcio y vitamina D y, en caso contrario, utilizar suplementos.

BIBLIOGRAFÍA

- Rosen HN. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. ©2013 UpToDate®. [Accedido: 15/05/2013] Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/calcium-and-vitamin-d-supplementation-in-osteoporosis?source=search_result&search=calcium&selectedTitle=1%7E150
- Rosen HN. The use of bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis ©2013 UpToDate®. [Accedido: 15/05/2013] Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/the-use-of-bisphosphonates-in-postmenopausal-women-with-osteoporosis?detectedLanguage=en&source=search_result&search=bisphosphonates&selectedTitle=1%7E150&provider=noProvider
- Evaluación nutricional de la dieta española. II Micronutrientes Sobre datos de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE). [Accedido: 15/05/2013] Disponible en: http://www.aesan.msssi.gob.es/AESAN/docs/docs/evaluacion_riesgos/estudios_evaluacion_nutricional/Valoracion_nutricional_ENIDE_micronutrientes.pdf
- Rigueira AI. Recomendaciones sobre suplementos de vitamina D y calcio para las personas adultas en España. Rev Esp Salud Pública. 2012;86:461-82.
- Datos procedentes de Historia Clínica OSABIDE y de Historial Farmacoterapéutico (HFT). Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Junio 2013.
- Meier C, Kraenzlin ME. Calcium supplementation, osteoporosis and cardiovascular disease. Swiss Med Wkly. 2011;141:w13260. [Accedido: 15/05/2013] Disponible en: <http://www.smw.ch/content/smw-2011-13260/>
- Bolland M, Grey AS, Reid I. Calcium and cardiovascular risks. Aust Prescr. 2013;36(1):5-8. [Accedido: 15/05/2013] Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/36/1/5/8>
- Calcium and cardiovascular risks. Letters to the Editor. Aust Prescr. 2013;36(3):74-8. [Accedido: 25/06/2013] Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/36/3/74/8>
- Anónimo. Balancing the benefits and risks of calcium supplements. NPS Direct: 14 March 2013 [Accedido: 15/05/2013] Disponible en: <http://www.nps.org.au/publications/health-professional/nps-direct/2013/march-2013/calcium-supplements-cvd-risks>
- Anónimo. Calcium supplementation: cardiovascular risk? Rev Prescrire. 2013;33(353):190-1.
- Garjón J. Suplementos de calcio: ¿lo estamos haciendo bien? BIT. 2012;20(3):1-12. [Accedido: 15/05/2013] Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+20/BIT+N+3.htm
- Coscollar C. Calcio, sodio, dieta mediterránea y tabaco. AMF. 2013; 9(4):238-240.
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007;370:657-66. [Accedido: 15/05/2013] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17720017>
- Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. Osteoporos Int. 2008;19:1119-23. [Accedido: 15/05/2013] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286218>
- Wärensjö E, Byberg L, Melhus H, Gedeberg R, Mallmin H, Wolk A, et al. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. BMJ. 2011;342:d1473.
- Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. BMJ. 2008;336:262-6. [Accedido: 15/05/2013] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198394>
- 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. [Accedido: 15/05/2013] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671013>
- 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;26:35-41. [Accedido: 15/05/2013] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20614474>
- 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):846-54.
- 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.
- Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, La-Croix AZ, Anderson GL 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.
- Wang L, Manson J, Song Y, Sesso HD. Systematic Review: Vitamin D and Calcium Supplementation in Prevention of Cardiovascular Events. Ann Intern Med. 2010;152:315-23.
- Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, Sandini L, Kröger H, Alhava E, Saarikoski S. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52-62-year-old women: The Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. Maturitas. 2009;63:73-8.
- 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 (EPIC-Heidelberg). Heart. 2012;98:920e925.
- Michaëlsson K, Melhus H, Wärensjö E, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. BMJ. 2013;346:f228.
- Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow W, Park Y. Dietary and Supplemental Calcium Intake and Cardiovascular Disease Mortality. The National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. JAMA Intern Med. Published online February 4, 2013. doi:10.1001/jamainternmed.2013.3283

Fecha de revisión bibliográfica: mayo 2013

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME / MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Osakidetza



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA

DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X