



REVISIÓN

Los suplementos de calcio y el posible aumento del riesgo cardiovascular

Abelardo Montero Sáez*, Francesc Formiga y Ramón Pujol Farriols

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de octubre de 2012

Aceptado el 28 de noviembre de 2012

On-line el 21 de marzo de 2013

Palabras clave:

Osteoporosis

Suplementos de calcio

Riesgo cardiovascular

RESUMEN

El objetivo principal en el tratamiento de la osteoporosis es prevenir la aparición de las fracturas por fragilidad y con ello reducir su morbimortalidad. Entre los diversos abordajes terapéuticos de esta enfermedad se incluye asegurar una ingesta apropiada de calcio y obtener unos niveles adecuados de vitamina D. Prácticamente todos los ensayos clínicos con fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis incluyen la administración de suplementos de calcio y de vitamina D de manera sistemática. A la luz de la publicación de recientes ensayos clínicos y metanálisis, existe la hipótesis de un posible aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes que toman suplementos de calcio, sobre todo en forma de infarto de miocardio. Sin embargo, los datos publicados hasta la fecha no son concluyentes. Hasta la obtención de nuevas evidencias científicas, parece razonable recomendar, siempre que sea factible e individualizando para cada paciente, aumentar el aporte de calcio con los alimentos y reservar los suplementos para aquellos pacientes con ingesta de calcio muy bajas en la dieta. Además, sería recomendable que la administración total diaria se realizara de forma fraccionada y con las comidas, así como también es básico obtener unos niveles apropiados de vitamina D (25 hidroxicoalciferol o calcidiol), añadido todo ello al tratamiento de base de la osteoporosis que se decida prescribir a cada paciente.

© 2012 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Calcium supplementation and the possible increase in cardiovascular risk

ABSTRACT

The primary goal of osteoporosis treatment is to prevent the occurrence of fragility fractures, and thereby reduce morbidity and mortality. Among the various approaches to the treatment of this disease include ensuring proper calcium intake and to obtain adequate levels of vitamin D. Virtually all clinical trials with drugs used to treat osteoporosis systematically include calcium and vitamin D supplements. In light of the recent publication of clinical trials and meta-analyses, a possible increase in cardiovascular risk, particularly in the form of a myocardial infarction, is hypothesised in patients taking calcium supplements. However, data published to date are inconclusive. Until the development of new scientific evidence, it seems reasonable to recommend, whenever practicable and individualized for each patient, increasing calcium intake with food and reserve supplements for patients with very low calcium intake in the diet. It would also be advisable for the administration of total daily dose to be fractionated throughout the day and with meals, and to obtain appropriate levels of vitamin D (25-hydroxycholecalciferol or calcidiol), along with the basic treatment for osteoporosis that is decided to be prescribed to patients.

© 2012 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Osteoporosis

Calcium supplements

Cardiovascular risk

Introducción

La osteoporosis es la enfermedad ósea más prevalente y es muy probable que aumente su incidencia debido al progresivo envejecimiento de la población¹. En el contexto terapéutico actual, existen diversas opciones farmacológicas para su tratamiento que deben ser valoradas en cada paciente según sus circunstancias

individuales y su pronóstico vital. El balance riesgo-beneficio de estos tratamientos indica claramente que el tratamiento de la osteoporosis puede prevenir las fracturas osteoporóticas y con ello reducir los gastos sanitarios y la morbimortalidad².

Entre los diversos abordajes de tratamiento de la osteoporosis, es fundamental asegurar una ingesta adecuada de calcio, por su acción fisiológica además de su simplicidad y su escaso coste económico. Es conocido que la mayoría de la población con osteoporosis no ingiere con los alimentos la cantidad de calcio recomendada y además presenta niveles insuficientes de vitamina D, por lo que se aconseja aportar suplementos²⁻⁴. En los países europeos, el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amontero@gencat.cat (A. Montero Sáez).

60-70% de los aportes de calcio proceden de los alimentos lácteos. Pero el aumento en la ingesta de calcio puede ser difícil: un alto porcentaje de la población no alcanza los requerimientos de calcio con la dieta, sobre todo mujeres posmenopáusicas, ancianos y pacientes con fractura de cadera, de tal manera que menos del 50% de las mujeres posmenopáusicas ingieren un aporte adecuado de calcio³.

Por estas razones, la mayoría de los ensayos clínicos recientes de los tratamientos para osteoporosis incluyen suplementos de calcio y de vitamina D de forma rutinaria. Según el Institute of Medicine of the National Academies (IOM) de EE. UU, las mujeres deberían aumentar la ingesta de calcio diaria hasta 1.200 mg desde los 51 años, mientras que los varones deberían hacerlo a partir de los 71 años. Además se recomienda aportar suplementos de vitamina D a las personas con niveles de 25-OH vitamina D inferiores a 30 ng/mL, en especial ancianos y pacientes osteoporóticos (600 UI en pacientes menores de 70 años y 800 UI en los mayores⁴). En el caso de las recomendaciones en nuestro país, la Sociedad Española de Reumatología recomienda una cantidad ligeramente inferior, 1.000 mg al día de calcio, para los mismos grupos de las recomendaciones del IOM².

Aunque se sabía que la absorción intestinal de calcio disminuye con los aportes altos, hasta recientemente no existían evidencias de que dosis altas de calcio (3-4 g/día) pudiesen ser perjudiciales y así las únicas contraindicaciones eran los casos de hipercalcemia y litiasis renal y la posible intolerancia gastrointestinal. Un riesgo potencial de los suplementos de calcio era el posible aumento de calcificaciones y con ello un eventual aumento del riesgo cardiovascular. Las calcificaciones vasculares y valvular cardíaca predicen el riesgo aterosclerótico y son prevalentes en enfermedades crónicas como diabetes, lupus eritematoso sistémico y enfermedad renal crónica, en las cuales existe calcificación arterial acelerada y, asociado a ellas, el riesgo de eventos coronarios está aumentado⁵. Estas calcificaciones son procesos regulados y organizados, similares en muchos aspectos a la formación ósea y al remodelado óseo. Por ello, incluso se habían propuesto los bifosfonatos como agentes antiateroscleróticos⁶. Sin embargo, existe la incertidumbre sobre el papel relativo de los suplementos de calcio en las calcificaciones vasculares y en los procesos ateroscleróticos y su repercusión sobre los eventos cardiovasculares, y por ello se plantea esta revisión.

Debido a estas incógnitas sobre el posible efecto perjudicial de los suplementos de calcio, habría que evaluar, en primer lugar, si estos suplementos consiguen aumentar la densidad mineral ósea y si dicha mejoría además consigue reducir el porcentaje de fracturas por osteoporosis. Y, después, habría que investigar las posibles repercusiones a nivel cardiovascular en cuanto a influencia (positiva o negativa) y los posibles mecanismos sobre otros factores de riesgo cardiovascular y, debido a su frecuente asociación con los suplementos de calcio con vitamina D, conocer si esta vitamina tiene carácter protector cardiovascular como ha sido sugerido⁷.

Efectos del calcio y la vitamina D sobre el hueso y las fracturas

Respecto al efecto del calcio en el hueso, si la ingesta de calcio no es la adecuada se produce una menor absorción del mismo, que condiciona el desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario que finalmente produce una pérdida ósea. Varios estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que la prevalencia de fracturas es mayor en poblaciones en las que la ingesta de calcio es insuficiente^{8,9}. Existe la evidencia de que los suplementos de calcio reducen o incluso frenan la pérdida ósea fisiológica al disminuir la hormona paratiroidea tanto en prevención primaria como secundaria de la osteoporosis¹⁰⁻¹², siendo poco costoso. Otro aspecto a considerar es si esta influencia sobre el remodelado óseo tiene

como resultado la evidencia de disminución del riesgo de fractura. En las personas ancianas los suplementos de calcio también pueden disminuir la pérdida ósea, pero la evidencia es menor sobre si son efectivos en la prevención de fracturas, debido probablemente a que la adherencia terapéutica a largo plazo es baja. Esta falta de evidencia de la efectividad de los suplementos de calcio ha sido debida a múltiples circunstancias como son el escaso número de estudios clínicos que analicen las fracturas como objetivo, la heterogeneidad de los estudios en los que se valoran poblaciones diana diferentes, las pautas de tratamiento diferentes administrando calcio aislado o en combinación con vitamina D, la falta de información sobre la adherencia al tratamiento o la falta de información precisa respecto a la ingesta de calcio con la dieta^{2,3,5,12}.

Uno de los primeros estudios sobre la influencia en el riesgo de fractura (Tabla resumen) fue el realizado por Chapuy et al.¹³ en el que se analizó el efecto de los suplementos de vitamina D3 (colecalciferol 800 UI) y calcio (1.200 mg) versus placebo como prevención primaria en la frecuencia de fracturas de cadera y otras fracturas no vertebrales en mujeres ancianas sanas institucionalizadas (edad 84 ± 6 años). Cabe destacar entre los resultados que los suplementos consiguieron a los 18 meses disminuir de forma significativa las fracturas de cadera en un 43% y el total de fracturas no vertebrales en un 32%, además de evidenciar aumentos significativos en la densidad mineral ósea y descenso de las concentraciones de hormona paratiroidea. Estos resultados fueron confirmados por Dawson-Hughes et al.¹⁴ en un estudio con un diseño similar. Desafortunadamente, otros ensayos multicéntricos y metanálisis posteriores no han conseguido alcanzar el nivel de significación estadística respecto a la cuestión¹². Individualmente, cada uno de los estudios no ha conseguido aportar evidencia definitiva sobre la eficacia antifractura de los suplementos de calcio y por ello, para intentar alcanzar alguna conclusión, se han agrupado los estudios. El metanálisis más amplio realizado por Tang et al.¹² aborda esta cuestión en pacientes mayores de 50 años. En él se revisan 29 estudios aleatorizados con 63.897 pacientes incluidos. Entre los 17 ensayos ($n = 52.625$) que analizaban como objetivo las fracturas de cualquier tipo, los suplementos de calcio o calcio con vitamina D con una duración media de 3,5 años se asociaron con una reducción del 12% del riesgo de fracturas (riesgo relativo 0,88; intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 0,83-0,95; $p = 0,0004$). La adición de vitamina D a los suplementos de calcio no modificaba el efecto del tratamiento de forma significativa, pero el efecto fue superior (24%) en los estudios con mejor cumplimiento del tratamiento (superior al 80%)¹⁵, en los pacientes institucionalizados, en los pacientes con ingesta baja en calcio en la dieta (inferior a 700 mg/día, extrapolable a 1.000-1.200 mg/día), en los tratamientos con dosis de calcio de 1.200 mg o más o con dosis de vitamina D de 800 UI o superiores, en los pacientes mayores de 70 años, bajo índice corporal y riesgo basal más alto y rozando la significación según si los niveles de calcidiol eran inferiores a 35 nmol/L (14 ng/mL) versus niveles normales (riesgo relativo 0,86 vs. 0,96; $p = 0,06$). Este metanálisis concluye con las implicaciones clínicas que supone, de tal manera que se necesitaría tratar con calcio y vitamina D a 63 pacientes durante 3,5 años para prevenir una fractura, lo cual resulta comparable a otros tratamientos preventivos en otras áreas como estatinas (es necesario tratar a 40 personas durante 5 años para prevenir un evento cardiovascular) y mejor que el tratamiento con aspirina (habría que tratar a 270 pacientes durante 6 años para prevenir un evento cardiovascular).

Por el contrario, otros estudios aleatorizados¹⁶, otro metanálisis posterior¹⁷ y un estudio observacional en mujeres posmenopáusicas¹⁸ ponen en cuestión estos resultados favorables. El primer estudio concluye con un riesgo, basado en el tiempo hasta la primera fractura, de 0,90 (IC 0,71-1,16) para cualquier fractura sintomática. Y en el caso de los otros 2 estudios, incluso sugieren que los suplementos de calcio en monoterapia aumentan el

Tabla
Resumen de publicaciones mencionadas en el texto con relación a los efectos del calcio y la vitamina D sobre las fracturas

Autor/año/ país/referencia	Tipo estudio	Pacientes n/tipo/edad media	Dosis diaria calcio/vitamina D	Conclusiones
Chapuy et al./ 1992/Francia ¹³	ECA	3.270 mujeres sanas, edad 84 ± 6 años	Colecalciferol 800 UI + 1.200 mg calcio	La administración de suplementos de calcio y vitamina D evidenció la disminución en la incidencia de fracturas de cadera (43%) y otras fracturas no vertebrales (32%) a los 18 meses de tratamiento
Dawson-Hughes et al./1997/EE. UU. ¹⁴	ECA	176 varones y 213 mujeres con 65 años o más	500 mg de calcio + 700 UI de colecalciferol	Los suplementos dietéticos con calcio y vitamina D redujeron de forma moderada la pérdida ósea en los 3 años de estudio y redujeron la incidencia de fracturas no vertebrales (RR 0,5; IC 95% 0,2 - 0,9; p = 0,02)
Cumming et al./ 1997/EE. UU. ¹⁸	Observacional	Cohorte de 9.704 mujeres blancas, 65 años o más		Los suplementos de calcio en monoterapia, con un seguimiento superior a 6,6 años, se asociaron a mayor riesgo de fracturas de cadera (RR 1,5; IC 95% 1,1-2,0) y vertebrales (RR 1,4; IC 95% 1,1-1,9)
Prince et al./ 2006/Australia ¹⁵	ECA	1.460 mujeres de 70 años o más (edad media 75 años)	1.200 mg de calcio	Los suplementos con calcio 1.200 mg/día son ineficaces como intervención general en salud pública para prevenir fracturas clínicas debido al bajo cumplimiento, pero son efectivos si el cumplimiento es superior al 80%. No hubo diferencias en el RR de enfermedad isquémica entre los 2 grupos en el seguimiento a los 5 años
Reid et al./ 2006/Nueva Zelanda ¹⁶	ECA	1.471 mujeres posmenopáusicas, edad 74 ± 4 años	1.000 mg de calcio	Los suplementos de calcio aumentaban el riesgo de fractura de cadera, basado en el tiempo hasta la primera fractura (RR 0,90; IC 0,71-1,16) para cualquier fractura sintomática a los 5 años de seguimiento
Hsia et al./2007/EE. UU. ⁵	ECA dentro del estudio WHI	36.282 mujeres posmenopáusicas sanas entre 50 y 79 años (media 62,4 años)	1.000 mg de calcio + vitamina D 400 UI	Los suplementos de calcio con vitamina D no se asociaron con eventos cardiovasculares en el ensayo completo o en el análisis estratificado por ingesta de calcio o vitamina D a los 7 años de seguimiento
Tang et al./2007 ¹²	Metanálisis 29 estudios aleatorizados	Pacientes > 50 años n = 63.897		La administración de calcio o calcio con vitamina D con una duración media de 3,5 años se asociaron con una reducción del 12% del riesgo de fracturas de cualquier tipo (RR 0,88; IC 95% 0,83-0,95; p = 0,0004). La adición de vitamina D al calcio no modificaba el efecto del tratamiento de forma significativa
Reid et al./2008 ¹⁷	Metanálisis 17 estudios	n = 52.000	Suplementos de calcio en monoterapia 1.000 mg de calcio	Los suplementos de calcio en monoterapia aumentaban el riesgo de fractura de cadera (RR 1,50; IC 95% 1,06-2,12)
Bolland et al./ 2008/Nueva Zelanda ²⁹	Análisis secundario de ECA	1.471 mujeres posmenopáusicas, edad 74 ± 4 años	1.000 mg de calcio	A los 5 años de seguimiento, la tasa de infarto de miocardio o la tasa combinada de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte súbita fueron superiores en el grupo tratado con suplemento de calcio, aunque no se alcanzó la significación estadística en la tasa combinada (p = 0,058)
Pentti et al./2009/Finlandia ³²	Estudio de cohortes	10.555 mujeres entre 52 y 62 años	Suplementos de calcio o calcio con vitamina D	A los casi 7 años de seguimiento, los suplementos de calcio o calcio con vitamina D parecían aumentar el riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres no ancianas (RR 1,24; IC 95% 1,02-1,52)
Bolland et al./2010 ³³	Metanálisis de 15 ECA	11.921 pacientes (mediana de edad 74,5 años)		Los suplementos de calcio tomados sin vitamina D, con un seguimiento medio de 3,6 años, aumentaban el riesgo de infarto de miocardio, entre un 27-31%, mientras que el incremento obtenido de accidente cerebrovascular o tasa combinada de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte súbita no alcanzó la significación estadística. El riesgo fue mayor en aquellos pacientes con un aporte diario superior a 800 mg de calcio
Wang et al./2010 ⁵²	Metanálisis			La administración de vitamina D a dosis moderadas-altas (1.000 UI/día) pueden reducir el riesgo cardiovascular (estadísticamente no significativo) mientras que los suplementos de calcio o la combinación de vitamina D y suplementos de calcio parecen tener mínimos efectos cardiovasculares
Lewis et al./2011/Australia ³⁴	ECA 5 años + observacional 4,5 años de seguimiento	1.460 pacientes, edad media 75,1 ± 2,7 años	1.200 mg de calcio	No existía un riesgo superior de muerte o primera hospitalización por enfermedad vascular aterosclerótica (es decir, no existía efecto cardiovascular negativo), incluyendo isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardíaca, isquemia cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, en el ECA o en el estudio observacional
Bolland et al./2011 ³⁷	Metanálisis, reanálisis del WHI CaD añadiendo 8 ECA (análisis secundario)	28.072 pacientes	1.000 mg de calcio + vitamina D 400 UI	Las mujeres asignadas al grupo de suplementos de calcio y vitamina D que no estaban tomando suplementos de calcio por iniciativa propia presentaban a los 7 años de seguimiento un discreto aumento del riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio (RR 1,22; IC 1,00-1,50) o accidente cerebrovascular (RR 1,16; IC 1,00 - 1,35), aunque sin aumento en la mortalidad. Este aumento no existía si ya tomaban suplementos (p = 0,006), independientemente de la ingesta de calcio con la dieta, sugiriendo pues que no era un efecto de dosis entre los suplementos de calcio

ECA: ensayo clínico aleatorizado; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo; WHI: Women's Health Initiative.

riesgo de fractura de cadera (riesgo relativo 1,50; IC 95% 1,06-2,12 y riesgo relativo 1,5; IC 95% 1,1-2,0 respectivamente) y por lo tanto no son apropiados y deben utilizarse en la osteoporosis otros fármacos con eficacia probada como los bifosfonatos. Al diferenciar las fracturas de cadera del total de fracturas en el metanálisis de Reid et al.¹⁷, el resultado es que los suplementos de calcio producen un aumento del riesgo de fractura de cadera. La explicación sugerida es que se trata de poblaciones heterogéneas, de manera que el balance riesgo-beneficio es diferente a nivel individual. Por ejemplo, aquellos pacientes con niveles bajos de 25-hidroxivitamina D se beneficiarían del tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D al aumentar la masa ósea, mejorar la función muscular y disminuir las caídas. Sin embargo, los individuos con niveles basales suficientes de 25-hidroxivitamina D y elevada ingesta de calcio podrían presentar efectos perjudiciales con dichos tratamientos. Según el equilibrio entre estos subgrupos de pacientes, resultaría el efecto positivo sobre las fracturas aunque no significaría que esta fuera la mejor intervención para todos los participantes en el estudio. En este sentido, habría que identificar los niveles óptimos de ingesta de calcio y de 25-hidroxivitamina D sérica, de tal manera que las intervenciones fueran individualizadas para cada paciente para conseguir estos objetivos y no utilizar la estrategia de un tratamiento combinado para todos los pacientes¹⁷.

El problema es que demostrar la eficacia antifractura de los suplementos de calcio requeriría la realización de estudios clínicos de mayor duración y con mayor número de pacientes que otros tratamientos para la osteoporosis más potentes como los bifosfonatos, dado que el efecto del calcio es comparativamente más modesto. Además, una dificultad añadida en los estudios más prolongados es que la adherencia terapéutica disminuye con el tiempo. Otro problema es que frecuentemente se analiza el efecto del calcio en combinación con vitamina D, y no de forma aislada como sería deseable, sobre todo debido a que la población más susceptible de sufrir fracturas osteoporóticas son los ancianos, que presentan escasa ingesta de calcio y déficit de vitamina D. De esta manera, con el aporte combinado de calcio y vitamina D los posibles efectos perjudiciales de los aportes de calcio podrían ser compensados por la aparente acción beneficiosa de la vitamina D.

En cuanto a los aportes de calcio, es importante diferenciar entre el calcio aportado con la alimentación o con los suplementos debido a que son estos los que parecen tener un posible efecto perjudicial debido al mecanismo sugerido de hipercalcemia transitoria tras la administración del suplemento. Si el calcio se ingiere con los alimentos tiene efecto beneficioso en la densidad ósea, pero inciertos efectos sobre la prevención de fracturas. Ahora bien, parece que el calcio ingerido con los alimentos no está asociado a efectos adversos cardiovasculares. En el caso del calcio aportado con los alimentos lácteos, recientemente se ha elaborado un metanálisis a partir de estudios prospectivos de cohortes para calcular el riesgo relativo de fractura de cadera por ingesta diaria de leche. Se escogieron 6 estudios que incluían 195.102 mujeres con 3.574 fracturas y 3 estudios con 75.149 varones y 195 fracturas de cadera. La edad media en el momento basal variaba entre 47 y 71 años y la media de seguimiento varió entre 3 y 26 años. Finalmente, se concluye que no hay asociación entre la ingesta de leche y la disminución del riesgo de fractura de cadera en mujeres y que son necesarios más estudios en hombres. Esta falta de asociación puede ser debida a varias explicaciones, entre las que destaca, en primer lugar, la difícil cuantificación de la ingesta de calcio realizada en los estudios de cohortes. Además en los estudios se recomienda a las pacientes con osteoporosis diagnosticada que aumenten su ingesta de calcio, aunque lo más frecuente es que sea a costa de suplementos y no por aumento de leche¹⁹.

Efectos del calcio y la vitamina D a nivel cardiovascular

Aparte de los posibles efectos del calcio sobre el hueso, beneficiosos o perjudiciales, en los últimos años se ha especulado sobre un posible efecto favorable de los suplementos de calcio a nivel cardiovascular a través del efecto sobre otros factores de riesgo cardiovascular, como serían un descenso de las cifras de tensión arterial y de las cifras de colesterol²⁰. En un metanálisis para determinar el efecto de los suplementos de calcio (dosis media diaria 1.200 mg) sobre la tensión arterial, se obtuvo una reducción media de la tensión arterial sistólica de 1,86 mmHg y de la tensión arterial diastólica de 0,99 mmHg, siendo el efecto mayor en las personas con relativa baja ingesta de calcio (igual o inferiores a 800 mg al día)²¹. Esta reducción de la tensión arterial, aunque modesta, supondría una disminución del riesgo cardiovascular a los 10 años entre un 0,25 y un 0,38% según el sexo y grupo de edad²². De esta manera se establece la recomendación de asegurar una adecuada ingesta de calcio para prevenir la hipertensión arterial. Se ha especulado si podría ser debido a un efecto natriurético del calcio²³ o por los efectos vasopresores de la hormona paratiroidea y de la 1,25 dihidroxivitamina D en las células musculares lisas²⁴⁻²⁶.

Más controvertido es el posible efecto beneficioso del calcio sobre el perfil lipídico. Existen estudios clínicos y experimentales en animales que sugieren que los suplementos de calcio pueden influir de forma beneficiosa disminuyendo las cifras de colesterol un 20-30% e incrementando la relación HDL/LDL un 20%²⁷, aunque otros estudios aleatorizados solo en hombres²⁰ o con seguimiento superior a 5 años²⁸, no han mostrado beneficio en este sentido. Se ha sugerido que el mecanismo sería por la unión en el intestino del calcio con los ácidos grasos y biliares, lo cual disminuye la absorción de grasas por malabsorción²⁰. También en este caso podrían influir la acción de la hormona paratiroidea y la vitamina D al regular la actividad de los adipocitos reduciendo la lipólisis (lo cual ha sido observado con altas concentraciones in vitro). Estos efectos contribuirían también a la disminución del peso corporal o de la grasa corporal. Globalmente, los efectos del calcio sobre el perfil lipídico y el peso y composición corporal disminuirían un 20-30% la tasa de eventos vasculares^{20,27}. A estas observaciones hay que añadir la controversia del posible efecto de las estatinas sobre el hueso. Parece que aumentan la formación ósea in vitro y mejoran la formación de hueso trabecular en roedores a través del bloqueo de la vía del mevalonato que interviene en la síntesis del colesterol. Ahora bien, parece que en las mujeres, de forma contraria, las estatinas no tienen efecto sobre los marcadores de formación y resorción ósea, la densidad ósea, el riesgo de fractura o la progresión de las calcificaciones coronarias⁵. De esta manera, varios estudios intervencionistas apoyan la evidencia de que la ingesta de calcio está inversamente asociada con la enfermedad vascular²⁹.

A pesar de ello y de manera sorprendente, en el año 2008 se publicaron resultados en sentido contrario²⁹, en el marco de un estudio clínico controlado aleatorizado (Auckland Calcium Study) en 1.471 mujeres posmenopáusicas sanas, evaluando los efectos del calcio (1.000 mg) a 5 años en la densidad ósea y la posible reducción de fracturas. Un análisis secundario mostró que la tasa de infarto de miocardio o la tasa combinada de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte súbita fueron superiores en el grupo tratado con suplemento de calcio, aunque no se alcanzó la significación estadística en la tasa combinada. Sin embargo, es importante realizar algunas consideraciones a la hora de interpretar este estudio. En primer lugar, no se diferenciaron otros factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo o terapia hormonal sustitutiva y se incluyeron dentro de la misma variable infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte súbita. Además, los niveles de vitamina D no fueron controlados, lo cual puede ser importante ya que bajas concentraciones de vitamina D se asocian

con un aumento del riesgo cardiovascular además de que pueden disminuir la absorción de calcio^{30,31}. Por otro lado, se separaron los eventos infarto de miocardio autoinformados por los pacientes durante el seguimiento de los eventos recogidos en bases de datos, pero cuando se aglutinaron no se detectaron diferencias. Y finalmente, una consideración estadística es que, en el caso del infarto de miocardio, la probabilidad obtenida en el análisis fue $p = 0,058$, que estrictamente significa que las diferencias entre los grupos no alcanzaron la significación estadística. Por lo tanto, aunque parece existir una tendencia hacia las diferencias significativas, no es posible extraer conclusiones definitivas sobre la posible relación entre los suplementos de calcio y la aparición de eventos cardiovasculares.

Posteriormente, un estudio finlandés evaluando una población de 10.555 mujeres entre 52 y 62 años, sin enfermedad coronaria al inicio del estudio y tras un seguimiento de casi 7 años, en el que se administraba suplementos de calcio o calcio con vitamina D, obtuvo que el riesgo relativo de enfermedad coronaria ajustado de forma multivariada fue 1,24 (IC 95% 1,02-1,52) comparado con las mujeres que no tomaban suplementos de calcio o calcio con vitamina D³². Por tanto, la conclusión final de este estudio fue que los suplementos de calcio o calcio con vitamina D parecían aumentar el riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres no ancianas.

Ante este posible hallazgo perjudicial de los suplementos de calcio, los mismos autores del primer ensayo clínico realizaron con posterioridad un metanálisis³³ en el que analizaron 15 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo para investigar el efecto de los suplementos de calcio (igual o superiores a 500 mg/día) sin vitamina D sobre los eventos cardiovasculares. Los objetivos primarios estaban definidos de forma retrospectiva. El resultado final al evaluar a 12.000 pacientes (mediana de edad 74,5 años) con un seguimiento medio de 3,6 años confirmaron que los suplementos de calcio tomados sin vitamina D aumentaban el riesgo de infarto de miocardio, entre un 27-31% según si los ensayos analizados tenían disponibles los datos a nivel de estudio o de paciente respectivamente, mientras que el incremento obtenido de accidente cerebrovascular o tasa combinada de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte súbita no alcanzó la significación estadística, aunque el metanálisis no tenía suficiente potencia para detectar efectos de estas magnitudes. Al dividir la cohorte en 2 grupos según la ingesta de calcio diaria basal (por debajo y por encima de la media), se encontró una interacción entre el calcio de la dieta y el riesgo de infarto de miocardio, con mayor riesgo en aquellos pacientes con un aporte diario superior a 800 mg. De forma contraria, el riesgo de infarto de miocardio no se elevó en las mujeres con ingesta diaria por debajo de 800 mg. Por lo tanto, en este estudio se concluye que los suplementos de calcio producen pequeñas reducciones en el riesgo de fractura pero también un pequeño aumento en el riesgo cardiovascular, de tal manera que se especula sobre si son beneficiosos o no. Sin embargo, se deben realizar algunas consideraciones al interpretar este estudio. En primer lugar, en los estudios incluidos en el metanálisis no queda clara la presencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia), ya que estos datos no estaban disponibles en la mayoría de los estudios. En ninguno de los ensayos clínicos los eventos cardiovasculares eran objetivos primarios. Además, el riesgo de infarto de miocardio aumenta en el metanálisis pero no en los estudios individuales, por lo que resulta difícil extraer una conclusión de un metanálisis si no se obtiene la misma conclusión en al menos alguno de los estudios individuales analizados en el metanálisis. En cuanto a los aportes de calcio, son suplementos de calcio sin vitamina D, sin que se especifiquen los niveles de vitamina D de los pacientes a nivel plasmático. Otra consideración es que es difícil cuantificar la ingesta de calcio con la dieta, resultando el calcio medio en dieta entre 400-1.200 mg/día.

Finalmente, dentro de las cuestiones estadísticas y la valoración del riesgo relativo y absoluto de infarto de miocardio, el metanálisis concluye que existe un 30% de aumento de riesgo, lo que supone un riesgo del 2,714% en pacientes con suplementos de calcio y un 2,239% en los pacientes con placebo. Es decir, la diferencia es de 0,475% que equivale a un paciente entre 210 tratados durante 5 años.

Con posterioridad, un estudio observacional concluyó de forma contraria. El estudio se realizó durante 9,5 años de seguimiento, con 1.460 mujeres entre la población general, con una edad media de 75 años. En él se comparaba el efecto de los suplementos de calcio 1.200 mg/día versus placebo, con una media de seguimiento de 5 años en el ensayo clínico inicial y con 4,5 años posteriores de seguimiento. Finalmente se concluyó que no existía un riesgo superior de muerte o primera hospitalización por enfermedad vascular aterosclerótica³⁴ (es decir, no existía efecto cardiovascular negativo), incluyendo isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardíaca, isquemia cerebrovascular y enfermedad arterial periférica. A diferencia de lo informado por Bolland et al.^{33,35}, en este estudio no se analizaron de forma específica los eventos de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular sino de forma amplia cualquier evento de enfermedad vascular aterosclerótica, incluyendo fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca. Incluso se sugiere que los suplementos de calcio pueden reducir el riesgo de hospitalización y mortalidad en los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica previa.

Este efecto de los suplementos de calcio se produce de forma similar en los pacientes con hipercalcemia crónica (como hiperparatiroidismo) que tienen mayor riesgo vascular por mayor rigidez vascular y más aterosclerosis a nivel coronario³⁶. En el momento de intentar explicar el posible efecto perjudicial a nivel cardiovascular de los suplementos con calcio, se han sugerido diversos mecanismos potenciales subyacentes³⁷. Así, los suplementos de calcio podrían aumentar la calcemia de forma modesta tras su ingesta, en el rango de los límites de hipercalcemia, de forma brusca y transitoria durante unas 6 h. Este aumento podría ser sostenido durante tratamientos prolongados, lo cual se podría evidenciar por unos niveles menores de hormona paratiroidea. Este efecto no se produce con la ingesta de calcio con la dieta, inclusive con la ingesta de comidas ricas en calcio³⁸⁻⁴⁰ posiblemente por el tránsito intestinal más lento al ser ingeridos con grasas y proteínas. De esta forma, una revisión sistemática de estudios de cohortes demostró que el consumo diario con comidas ricas en calcio no se asocia a mayor riesgo de enfermedad coronaria⁴¹.

Los niveles normales-altos de calcio se han asociado de forma positiva con las calcificaciones en forma de engrosamientos en placas en arteria carótida, calcificación aórtica, incidencia de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular y mortalidad⁵. Estos hallazgos concuerdan con los datos observacionales que sugieren un aumento del riesgo cardiovascular y muerte en los pacientes con hiperparatiroidismo primario, en los que existe hipercalcemia en suero⁴². Además, en pacientes con deterioro de la función renal los suplementos de calcio aceleran la calcificación vascular y aumentan la mortalidad⁴³.

En comparación con el riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con insuficiencia renal crónica, un reciente metanálisis sostiene que la evidencia es pobre respecto a los niveles de calcio y hormona paratiroidea y el riesgo de muerte y eventos cardiovasculares, aunque sí parece existir asociación en estos pacientes entre los niveles elevados de fósforo y mortalidad^{44,45} o entre la administración de quelantes de fosfato basados en calcio y eventos adversos cardiovasculares⁴⁶.

Otros posibles mecanismos a confirmar serían que los suplementos de calcio aumenten el riesgo de formación de trombos a nivel arterial (induciendo un estado de hipercoagulabilidad), a

través de receptores sensibles a calcio en las plaquetas, o que tengan efecto sobre la rigidez arterial por reducción de la vasodilatación⁴³.

Dentro de los mecanismos de la homeostasis del calcio, es fundamental la relación con la vitamina D y la hormona paratiroidea. De forma inicial, la vitamina D influye sobre los niveles de calcio, modulando la absorción intestinal del calcio, de tal manera que sin vitamina D esta es del 10-15% del calcio ingerido pero aumenta por la acción de la vitamina al 30-40%. Por otro lado, son conocidos los múltiples efectos a nivel metabólico de la vitamina D, ya que activa más de 200 genes a nivel celular. A nivel muscular, la vitamina D aumenta la función muscular, mejora la postura y el equilibrio y aumenta la fuerza y la velocidad, además de disminuir las caídas (vitamina D en combinación con calcio). A nivel renal, frena la producción de renina, lo que podría contribuir a controlar la tensión arterial^{30,31,47}.

Es importante reflexionar sobre cómo podría afectar al riesgo cardiovascular la coadministración de calcio y vitamina D o si el potencial efecto negativo del calcio sobre los eventos cardiovasculares puede ser atenuado con dicha combinación. En cuanto a la evidencia científica, existen estudios con resultados contrarios, ya sea en la línea de que la vitamina D puede tener un efecto beneficioso independiente sobre la mortalidad⁴⁸ o que no presentan beneficio sobre ella⁴⁹ o sobre el riesgo cardiovascular⁵⁰.

En cuanto a la evidencia científica sobre la influencia del efecto de los suplementos de calcio asociados con vitamina D en los eventos cardiovasculares, el ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo más grande llevado a cabo hasta la fecha fue el realizado dentro del estudio Women's Health Initiative (WHI). Este estudio aleatorizó 36.282 mujeres posmenopáusicas sanas entre 50 y 79 años (media de edad 62,4 años) a recibir calcio con vitamina D o placebo (estudio WHI CaD)⁵. Aunque el diseño inicial consistió en la evaluación de fracturas, el estudio se realizó para investigar de forma secundaria los eventos cardiovasculares. El tiempo de seguimiento medio fue de 7 años y las dosis administradas fueron 500 mg 2 veces al día de calcio con vitamina D 200 UI 2 veces al día versus placebo. El resultado fue que los suplementos de calcio con vitamina D no se asociaron con eventos cardiovasculares en el ensayo completo o en el análisis estratificado por ingesta de calcio o vitamina D. Los suplementos no modificaron el riesgo coronario o cerebrovascular, excepto en las mujeres con mayor índice de masa corporal y múltiples factores de riesgo coronarios, que presentaron un riesgo menor de eventos cardiovasculares con los suplementos de calcio y vitamina D que con placebo. Se concluyó que los suplementos de calcio y vitamina D no tenían efecto sobre los eventos cardiovasculares, aunque un problema para el análisis fue que un gran porcentaje de participantes (54%) estaban tomando suplementos de calcio por iniciativa propia y fuera de protocolo en el momento de iniciar el estudio, y el 47% estaban tomando suplementos de vitamina D. El resultado final fue una influencia significativa sobre la aleatorización para la mayoría de los pacientes, resultando finalmente el estudio una comparación entre dosis altas o bajas de calcio y vitamina D, con lo cual es más difícil descubrir diferencias entre los 2 grupos con y sin suplementos³⁷. Otro problema del estudio fue la incidencia relativamente baja de eventos cardiovasculares, en relación con la edad de la cohorte. Así, a pesar del tamaño y larga duración, el estudio WHI CaD presentó una potencia insuficiente para detectar pequeñas diferencias, sobre todo al considerar grupos pequeños. En las mujeres que estaban tomando suplementos de calcio por iniciativa propia en la aleatorización, añadir calcio y vitamina D no aumentaba el riesgo cardiovascular, y el riesgo de eventos cardiovasculares con calcio y vitamina D no se vio afectado por la dosis personal de los suplementos. Esto sugiere que puede no haber una relación dosis-respuesta entre los suplementos de calcio y el riesgo de eventos cardiovasculares. Así, incluso dosis

inferiores a 500 mg/día pueden estar asociadas con aumento del riesgo cardiovascular de forma similar a dosis iguales o superiores a 1.000 mg/día. Esto apoyaría el concepto de que los cambios bruscos de la concentración plasmática de calcio después de la ingesta del suplemento causa el efecto adverso, más que esté relacionado con el calcio total ingerido.

Al reanalizar los datos del estudio WHI³⁷ teniendo en cuenta la interacción de los suplementos de calcio tomados de forma personal, los datos mostraron que las mujeres asignadas al grupo de suplementos de calcio y vitamina D que no estaban tomando suplementos de calcio por iniciativa propia presentaban a los 7 años de seguimiento un discreto aumento del riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio (riesgo relativo 1,22; IC 1,00-1,50) o accidente cerebrovascular (riesgo relativo 1,16, IC 1,00-1,35), aunque sin aumento en la mortalidad. Este aumento no existía si ya tomaban suplementos ($p=0,006$), independientemente de la ingesta de calcio con la dieta, lo que sugiere pues que no era un efecto de dosis entre los suplementos de calcio. Este reanálisis debe interpretarse con cautela dado que el estudio WHI CaD no aleatorizó a las pacientes a tratamiento activo o placebo dentro de los grupos de personas que tomaban suplementos de forma personal, de tal manera que se pierde el beneficio de la aleatorización para equilibrar los factores de riesgo cardiovascular conocidos y no conocidos⁵¹.

Así, en la actualización del metanálisis de los ensayos clínicos sobre suplementos de calcio y riesgo cardiovascular, ya incluyendo las pacientes del WHI CaD que no tomaban calcio en la aleatorización, con aproximadamente 29.000 pacientes, se obtuvo que los suplementos de calcio con o sin vitamina D aumentaban de forma modesta el riesgo cardiovascular: Aumentaban el riesgo de infarto de miocardio (25-30%) y el combinado de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (15-17%)³⁷. El número de pacientes necesario para tratar con calcio o calcio y vitamina D durante 5 años para causar un evento fue 240 para infarto de miocardio, 283 para accidente cerebrovascular y 178 para el combinado, mientras que el correspondiente número a tratar para prevenir una fractura era 302. Por lo tanto, tratando a 1.000 pacientes con calcio o calcio y vitamina D durante 5 años causaría de forma adicional 6 infartos de miocardio o accidente cerebrovascular y prevendría 3 fracturas. Aunque el aumento de riesgo es modesto, dado el amplio uso de los suplementos de calcio aislados o con vitamina D y que suelen ser pacientes de edad avanzada, incluso pequeños aumentos en la incidencia cardiovascular pueden ser importantes. Por ello los autores afirman que su uso en el tratamiento de la osteoporosis debería ser reevaluado.

Estas afirmaciones no se verían respaldadas según los resultados de otro metanálisis reciente que no encontró un efecto significativo sobre la enfermedad cardiovascular de los suplementos de calcio o calcio con vitamina D. Así, los autores concluyen que la vitamina D a dosis moderadas-altas (1.000 UI/día) pueden reducir el riesgo cardiovascular (estadísticamente no significativo) mientras que los suplementos de calcio o la combinación de vitamina D y suplementos de calcio parecen tener mínimos efectos cardiovasculares⁵².

Sin embargo, ningún ensayo clínico aleatorizado ha sido diseñado específicamente para evaluar el efecto de los suplementos de calcio y/o vitamina D sobre los eventos cardiovasculares como objetivos primarios. Recientemente el IOM⁴ ha postulado que es difícil concluir que la ingesta de 1.000 a 1.200 mg al día de calcio pueda asociarse con enfermedad cardiovascular. Además siempre debe considerarse la plausibilidad biológica. Como posible explicación, Bolland et al.³⁷ sugieren que los suplementos de calcio pudieran influenciar las calcificaciones vasculares, aunque en un subestudio del WHI la evaluación de las calcificaciones de arterias coronarias fue similar después del tratamiento con calcio y vitamina D versus placebo⁵³. Por todo ello, parece que es prematura la

preocupación del posible aumento del riesgo cardiovascular entre las mujeres que toman calcio y vitamina D.

Otra variable que debe ser considerada en la valoración de los suplementos de calcio aislados o asociados a vitamina D es que son varios los estudios que han mostrado que la baja densidad mineral ósea se asocia con mayor riesgo cardiovascular^{54,55}. Por tanto, cabe la posibilidad de que el aumento de riesgo cardiovascular observado al dar suplementos de calcio corresponda en realidad a la baja densidad ósea de los pacientes. Además, quizá es importante el papel que puede tener en el riesgo cardiovascular la administración de vitamina D aislada. La vitamina D se ha asociado con menor calcificación vascular, tiene propiedades antiinflamatorias, induce relajación de las células musculares lisas vasculares y regula a la baja la producción de renina por los riñones. Asimismo su déficit ha sido asociado con hipertensión arterial, obesidad, intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico, factores todos ellos reconocidos como responsables de aumento del riesgo cardiovascular. De esta manera es razonable pensar que los suplementos de vitamina D pueden disminuir el riesgo cardiovascular^{54,55}.

La evidencia reciente sugiere que el déficit de vitamina D, la enfermedad cardiovascular y la disfunción endotelial estarían relacionados por asociaciones biológicas. Ahora bien, no existe una evidencia clara basada en estudios clínicos que indique que los suplementos de vitamina D desempeñen un papel en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Los datos epidemiológicos sugieren que los niveles óptimos de vitamina D son importantes para la prevención de las enfermedades cardiovasculares, pero los resultados de los diferentes estudios son inconsistentes y a veces contradictorios⁵⁶. Por ello son necesarios más estudios clínicos, controlados, preferiblemente de gran tamaño, para evaluar la eficacia de los suplementos de vitamina D y si tienen eficacia protectora cardiovascular³⁰.

De forma interesante, se ha investigado si las mujeres con enfermedad cardiovascular tienen mayor riesgo de fracturas osteoporóticas dado que la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis comparten muchos factores de riesgo. Así se investigaron 17.033 mujeres con una edad media de 71,8 años y se obtuvo un mayor riesgo de fractura osteoporótica mayor entre las mujeres con enfermedad cardiovascular (14,3 vs. 13,8%; $p < 0,001$) después de ajustar por varias variables⁵⁷. De esta manera puede que la relación calcio-fractura y calcio-enfermedad cardiovascular sea más compleja de lo que aparenta.

Recomendaciones prácticas

La evidencia hasta la fecha no es concluyente de forma absoluta y deja en el campo de la incertidumbre y la especulación el papel de los suplementos de calcio sobre el riesgo cardiovascular. Cuando se administran suplementos de calcio o vitamina D para mejorar la salud ósea es importante considerar los riesgos y beneficios no esqueléticos de los 2, ya que estos efectos pueden superar los beneficios modestos que confieren al esqueleto⁵⁸. En función de los datos clínicos publicados hasta la fecha, parece que lo más recomendable sería ser prudente en el manejo de los pacientes con osteoporosis. Lo principal sería identificar a los pacientes con elevado riesgo de fractura mediante estudio de densitometría ósea con DXA o mediante la estimación del riesgo de fractura con la herramienta de evaluación FRAX u otra escala de valoración (QFracture⁵⁹) e instaurarse las medidas de prevención de la osteoporosis en los pacientes con elevado riesgo de fractura^{1,2}. Estas medidas deben ser individualizadas para cada paciente según el riesgo de fractura o si ya han presentado una fractura previa, e incluso debería incluirse una individualización según la existencia de factores de riesgo cardiovascular.

En cuanto a las recomendaciones sobre los aportes de calcio, inicialmente se debería intentar aumentar la ingesta de calcio

con la dieta, fundamentalmente productos lácteos y derivados, lo cual puede ser difícil. Habrá que valorar pautar los suplementos de calcio si la ingesta diaria es inferior a 800 mg al día. En la práctica clínica, se recomienda la evaluación de la ingesta diaria de calcio con la dieta antes de prescribir los suplementos. Esta cuantificación será muy variable según el método de detección utilizado (estimaciones simplificadas y semicuantitativas o cuestionarios de frecuencia como el Food Frequency Questionnaire)⁴. Los suplementos se deben restringir solo a aquellos pacientes con bajos aportes de calcio (inferiores a 800 mg/día), con el objetivo de alcanzar una ingesta diaria de calcio de 800 a 1.000 mg/día siempre que los niveles de vitamina D sean adecuados. Parece claro que las recomendaciones individualizadas sobre suplementos de calcio y vitamina D son una forma segura, eficaz y relativamente barata de prevenir las fracturas en las mujeres ancianas.

Otra consideración es la forma de administrar los suplementos de calcio. La ingesta de suplementos debería realizarse después de las comidas. La dosis de 500 mg al día es suficiente si los niveles de vitamina D están en rangos normales y si la ingesta es inferior a 800 mg al día. Las dosis elevadas de suplementos deberían dividirse en porciones de 500 mg. Ya se ha comentado que los suplementos de calcio ingeridos en ayunas pueden resultar en hipercalcemia transitoria, la cual puede ser relacionada con la enfermedad cardiovascular. Esto no se produce con la ingesta de alimentos ricos en calcio o si se ingieren los suplementos después de las comidas.

Por otro lado, en cada paciente con osteoporosis, se debe asegurar el tratamiento antirresortivo, ya que es el tratamiento fundamental de la osteoporosis. El posible beneficio del calcio en cuanto a la disminución de la pérdida ósea y de las fracturas es menor que con otros tratamientos para la osteoporosis como los bifosfonatos. La ingesta de calcio adecuada se debe asegurar dentro de una estrategia preventiva, pero es obligado el tratamiento farmacológico en aquellos pacientes con elevado riesgo de fractura y dicho tratamiento no puede basarse únicamente en los suplementos de calcio y vitamina D (excepto en los raros casos de osteomalacia).

Conclusiones

Como conclusión, debe realizarse el balance entre los potenciales efectos negativos de los suplementos de calcio y los beneficios del tratamiento. Hasta la fecha, existen datos publicados que alertan sobre un potencial efecto perjudicial de los suplementos de calcio a nivel cardiovascular, pero son necesarios más estudios prospectivos para clarificar el riesgo. Al parecer, las fuentes de calcio con los alimentos producen un beneficio sobre la densidad ósea similar a los suplementos pero aparentemente sin los efectos cardiovasculares adversos de estos, por lo que debe intentarse aumentar la ingesta de calcio con los alimentos. Los suplementos pueden ser necesarios en aquellos pacientes con bajas ingestas de calcio con el objetivo de alcanzar una ingesta total de 800 - 1.200 mg/día, además de asegurar unos niveles óptimos de vitamina D. Ahora bien, hay que remarcar que lo más importante para reducir de forma significativa el riesgo de fractura es instaurar un tratamiento farmacológico para la osteoporosis aparte de los suplementos de calcio y vitamina D.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Manuel Sosa Henríquez (Servicio de Medicina Interna. Unidad Metabólica Ósea. Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Departamento de Ciencias Médicas

y Quirúrgicas. Hospital Universitario Insular. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria, España), por la supervisión del manuscrito y sus aportaciones a la redacción.

Bibliografía

- Sosa Henríquez M, Gómez Díaz J. La osteoporosis. Definición. Importancia. Fisiopatología y clínica. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2 Supl 5:3-7.
- González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al., Comité de Redacción, en representación del Comité de Expertos de la SEIOMM para la elaboración de las Guías. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp*. 2008;208 Supl 1:1-24.
- García Vadillo JA. Suplementos de calcio y vitamina D ¿para todos?: *Pros. Reumatol Clin*. 2011;7 Supl 2:S34-9.
- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, del Valle HB, editores; Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Institute of Medicine. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine. National Research Council. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: The National Academies Press, 2011 [consultado 30 Oct 2012]. Disponible en: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13050
- Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007;115:846-54.
- Yezeraska I, Hernández Hernández JL, Olmos Martínez JM, González Macías J. Dyslipidemia and bone metabolism. A common bond of the osteoporosis and the atherosclerosis? *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;3:41-50.
- Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and cardiovascular disease. Will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1547-56.
- Warensjö 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.
- Matković V, Kostial K, Simonović I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BE. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr*. 1979;32:540-9.
- Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Garcia Webb P, Henderson NK, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis - A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 1991;325:1189-95.
- Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1990;323:878-83.
- Tang BMP, 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.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*. 1992;327:1637-42.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*. 1997;337:670-6.
- Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure. Results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med*. 2006;166:869-75.
- Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Reid HE, Bava U, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med*. 2006;119:777-85.
- Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int*. 2008;19:1119-23.
- Cumming RG, Cummings SR, Nevitt MC, Scott J, Ensrud KE, Vogt TM, et al. Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol*. 1997;145:926-34.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Kanis JA, Orav EJ, Staehelin HB, et al. Milk intake and risk of hip fracture in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Bone Miner Res*. 2011;26:833-9.
- Reid IR, Ames R, Mason B, Bolland MJ, Bacon CJ, Reid HE, et al. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:131-9.
- Van Mierlo LA, Arends LR, Streppel MT, Zeegers MP, Kok FJ, Grobbee DE, et al. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2006;20:571-80.
- The Framingham Heart Study. General cardiovascular disease (10-year risk). Disponible en: <http://www.framinghamheartstudy.org/risk/genecardio.html#> [consultado 30 Oct 2012].
- Reid IR, Schooler BA, Hannon S, Ibbertson HK. The acute biochemical effects of four proprietary calcium supplements. *Aust N Z J Med*. 1986;16:193-7.
- Resnick LM, Oparil S, Chait A, Haynes RB, Kris-Etherton P, Stern JS, et al. Factors affecting blood pressure responses to diet: the Vanguard study. *Am J Hypertens*. 2000;13:956-65.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D-3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1633-7.
- Zemel MB. Calcium modulation of hypertension and obesity: mechanisms and implications. *J Am Coll Nutr*. 2001;20:428S-35S.
- Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Clearwater J, Bava U, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 2002;112:343-7.
- Rajpathak SN, Xue X, Wassertheil-Smoller S, van Horn L, Robinson JG, Liu S, et al. Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation on change in circulating lipids: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:894-9.
- Bolland M, Barber P, Doughty R, Mason B, Home A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336:262-6.
- McGreevy C, Williams D. New insights about vitamin D and cardiovascular disease. A narrative review. *Ann Intern Med*. 2011;155:820-6.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
- Pennti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, Sandinib L, Kröger H, Alhava E, et al. 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.
- 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.
- 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.
- Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Calcium supplements and cardiovascular risk. *J Bone Miner Res*. 2011;26:899.
- Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, Sacco R, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3849-56.
- 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.
- Karp HJ, Ketola ME, Lamberg-Allardt CJ. Acute effects of calcium carbonate, calcium citrate and potassium citrate on markers of calcium and bone metabolism in young women. *Br J Nutr*. 2009;102:1341-7.
- Heller JR, Greer LG, Haynes SD, Poindexter JR, Paket CY. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:1237-44.
- Green JH, Booth C, Bunning R. Acute effect of high-calcium milk with or without additional magnesium, or calcium phosphate on parathyroid hormone and biochemical markers of bone resorption. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:61-8.
- Gibson RA, Makrides M, Smithers LG, Voevodin M, Sinclair AJ. The effect of dairy foods on CHD: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2009;102:1267-75.
- Mackenzie-Feder J, Sirrs S, Anderson D, Sharif J, Khan A. Primary hyperparathyroidism: an overview. *Int J Endocrinol*. 2011;2011:251410.
- Reid IR, Bolland MJ, Avenell A, Grey A. Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporos Int*. 2011;22:1649-58.
- Palmer SC, Hayden A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. GFM, serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:1119-27.
- West SL, Swan VJ, Jamal SA. Effects of calcium on cardiovascular events in patients with kidney disease and in a healthy population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5 Suppl 1:S41-7.
- Mason MA, Shepler BM. Evaluation of morbidity and mortality data related to cardiovascular calcification from calcium-containing phosphate binder use in patients undergoing hemodialysis. *Pharmacotherapy*. 2010;30:741-8.
- Ensrud KE, Blackwell TL, Cauley JA, Cummings SR, Barrett-Connor E, Dam TLL, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:101-6.
- Ford ES, Zhao G, Tsai J, Li C. Vitamin D and all-cause mortality among adults in USA. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Linked Mortality Study. *Int J Epidemiol*. 2011;40:998-1005.
- Mursu J, Robien K, Harnack LJ, Park K, Jacobs Jr DR. Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med*. 2011;171:1625-33.
- Jorde R, Sneve M, Torjesen P, Figenschau Y. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D3 for 1 year. *J Intern Med*. 2010;267:462-72.
- Crandall CJ, Cauley JA. ACP Journal Club. Calcium plus vitamin D was associated with increased cardiovascular risk in women not taking personal calcium supplements. *Ann Intern Med*. 2011;155:JC2-3.
- Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med*. 2010;152:315-23.
- Manson JE, Allison MA, Carr JJ, Langer RD, Cochrane BB, Hendrix SL, et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the Women's Health Initiative. *Menopause*. 2010;17:683-91.
- Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med*. 1999;106:273-8.
- Samelson EJ, Kiel DP, Broe KE, Zhang Y, Cupples LA, Hannan MT, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Epidemiol*. 2004;159:589-95.

56. Geleijnse JM. Vitamin D and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases: a review of the current evidence. *Am J Hypertens.* 2011;24:253-62.
57. Chen JS, Hogan C, Lyubomirsky G, Sambrook PN. Women with cardiovascular disease have increased risk of osteoporotic fracture. *Calcif Tissue Int.* 2011;88:9-15.
58. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:1144-9.
59. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFracture Scores. *BMJ.* 2009;339:b4229.