



## Suplementos de calcio y vitamina D ¿para todos?: Contras

Estíbaliz Loza Santamaría

Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 10 de junio de 2011

Aceptado el 29 de junio de 2011

On-line el 5 de agosto de 2011

#### Palabras clave:

Calcio

Vitamina D

Fractura osteoporótica

Osteoporosis

#### Keywords:

Calcium

Vitamin D

Osteoporosis

Osteoporotic fracture

### R E S U M E N

Uno de los tratamientos más utilizados en el ámbito de los trastornos del metabolismo óseo, y por su frecuencia destacamos el caso de la osteoporosis, son los suplementos de calcio y vitamina D. Bien por una eficacia ampliamente demostrada o por indicación en la ficha técnica, para el clínico es fácil justificar el uso de estos suplementos en determinadas circunstancias. Pero en otras ocasiones, y no solo por la posibilidad de aparición de acontecimientos adversos relacionados, puede ser más discutible su indicación. Además, y en el contexto sobre todo de la osteoporosis, puede surgir la duda sobre si una intervención con suplementos de calcio y vitamina D en la población general sana pudiera disminuir el impacto que tiene esta enfermedad.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Are calcium and vitamin D supplements for everyone?: Cons

#### A B S T R A C T

Calcium and vitamin D supplements are one of the most widely used treatments in the field of bone metabolism and, especially due to its frequency, in the case of the osteoporosis. Sometimes the use of these treatments can be easily justified because there is plenty of evidence or because prescription is mandatory. But other times, not only because of the possibility of adverse events, the indication of these therapies is more controversial. Furthermore, and particularly in the context of osteoporosis, it may be suggested that prescribing calcium and vitamin D supplements to the general population may reduce the impact of disease.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

Tanto el calcio como la vitamina D son elementos indispensables para mantener la integridad mecánica del esqueleto óseo. Por ello resulta fundamental mantener un nivel óptimo de calcio y vitamina D en el organismo desde el nacimiento, ya que, la deficiencia crónica de estos elementos, disminuye la masa ósea y aumenta el riesgo de fractura<sup>1,2</sup>.

Parece claro que en algunas situaciones, como el raquitismo o en el contexto del uso de fármacos para la osteoporosis, como los bifosfonatos, por ser el tratamiento de elección, por su eficacia demostrada o por indicación de la ficha técnica, se puede justificar el uso de suplementos de calcio y/o vitamina D. Sin embargo, en otras circunstancias podemos tener dudas al respecto.

A veces, la dieta habitual no aporta los requerimientos necesarios de calcio y/o vitamina D, por lo que, en ocasiones, hay que

modificarla o añadir suplementos farmacológicos. Sin embargo, algunos estudios sugieren que, administrados de forma aislada, no reducen significativamente el riesgo de fracturas en la osteoporosis posmenopáusica, pero sí logran reducir la pérdida de masa ósea<sup>3-5</sup>.

Por otro lado, alrededor del 50% de la población osteoporótica presenta concentraciones séricas bajas de vitamina D, por lo que habitualmente se aconseja suplementar con 800-1.000 U de vitamina D, aunque la eficacia de los suplementos de vitamina D aislados en la prevención de fracturas es controvertida<sup>6-11</sup>. En este sentido, sin embargo, existe evidencia sobre la reducción de fracturas en ancianos de instituciones asistenciales cuando se administra la vitamina D conjuntamente con calcio<sup>6-11</sup>. Adicionalmente, algunos estudios indican que los suplementos de vitamina D pueden reducir las caídas<sup>10</sup> y otros no<sup>11</sup>.

También, teniendo en cuenta el impacto que tienen las fracturas osteoporóticas en el individuo y en el sistema sanitario<sup>12,13</sup>, puede sugerirse que una estrategia preventiva a base de suplementos de calcio y vitamina D en la población general (sana) podría eventualmente disminuir el número de fracturas y, por lo tanto, el impacto de la osteoporosis.

Correo electrónico: [estibaliz.Loza@Ser.es](mailto:estibaliz.Loza@Ser.es)

**Tabla 1**  
Requerimientos diarios de calcio y vitamina D en la población española

Edad (años)	Niveles de calcio (mg)	Niveles de vitamina D (U)
0,0-0,5	500	120
0,6-1,0	600	200
1-3	800	400
4-5	800	400
6-9	800	600
10-12	1.000	600
13-15	1.000	600
16-19	1.000	600
20-39	800	600
40-49	800	600
50-59	800	600
60+	800	600
Embarazo (2.º trimestre)	> 600	> 800
Lactancia	> 800	> 1.000

Fuente: Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Ingestas recomendadas de energía y nutrientes (revisadas 2002). En: Tablas de composición de alimentos. Madrid: Ediciones Pirámide; 2004. p. 127-31.

Pero también hay que tener en cuenta que, aunque sean dos sustancias en las que los acontecimientos adversos son infrecuentes, no están exentas de estas. Y, en este sentido, en mujeres sanas, se ha sugerido que pueden incrementar el riesgo cardiovascular<sup>14,15</sup> y la frecuencia de litiasis renal<sup>16</sup>.

Por todo ello, en este artículo vamos a revisar la evidencia disponible sobre los distintos usos que podemos dar a los suplementos de calcio y/o vitamina D.

#### Requerimientos nutricionales generales de calcio y vitamina D

Aunque existen problemas metodológicos en los estudios nutricionales, diferencias raciales, distintos hábitos alimenticios geográficos, etc., resulta imprescindible disponer de unos valores de referencia generales que marquen los niveles de calcio y vitamina D que consideramos como adecuados. Y entendemos como ingesta adecuada la cantidad apropiada para cubrir los requerimientos de la mayoría de la población sana teniendo en cuenta la variabilidad individual. Así, en la [tabla 1](#) mostramos los requerimientos nutricionales diarios de calcio y vitamina D en la población española, por grupos de edad, que son ampliamente reconocidos, y en la [tabla 2](#), la composición de los alimentos, que muestra las cantidades de calcio y vitamina D de estos.

Además, en este sentido, en el Consenso SER de osteoporosis 2011, se ha emitido una recomendación a este respecto que dice «Se recomienda una ingesta diaria de calcio de 1.000 mg y unos niveles séricos de 25-OH vitamina D = 30 ng/ml (75 mmol/l)».

#### Suplementos de calcio y vitamina D en población con deficiencias de calcio y vitamina D

El déficit de calcio o hipocalcemia (definida como una disminución de calcio plasmático por debajo de 8,5 mg/dl) no es una patología excesivamente frecuente en nuestro medio. Debemos señalar que antes de diagnosticar la hipocalcemia debemos asegurarnos de la existencia de cifras normales de albúmina, ya que el descenso de 1 g/dl de albúmina se acompaña de un descenso de 0,8 mg/dl de calcio. Puede aparecer por diferentes motivos, como la insuficiencia renal, el cáncer de mama y próstata, el raquitismo o por el bajo aporte en la dieta. Su tratamiento se basa en la normalización de los niveles de calcio mediante el uso de suplementos de calcio en la mayoría de los casos, y en la corrección de la causa subyacente. Aconsejamos consultar la [tabla 3](#) para ver las indicaciones, las contraindicaciones y los acontecimientos adversos de los suplementos de calcio y vitamina D.

Por otro lado, aunque pensemos que el déficit de vitamina D es poco frecuente, y por lo general un trastorno asociado al

**Tabla 2**  
Tabla de composición de los alimentos

Producto	Contenido medio en calcio (mg)	Contenido medio de vitamina D (µg)
Leche desnatada (1 vaso de 150 ml)	181	1,1
Leche semidesnatada (1 vaso de 150 ml)	177	Restos
Leche entera (1 vaso de 150 ml)	176	0,1
Yogur natural (125 g)	188	0,05
Yogur con frutas (125 g)	145	0,05
1 Densia (125 g)	400	5
Queso blanco o postre lácteo (natillas, flan. . .) (100 g)	110	0,1
Porción de queso de pasta dura tipo emmental, comté (30 g)	315	0,2
Porción de queso de pasta blanda tipo camembert, fresco de cabra (30 g)	100	0,3
Agua embotellada con unos 100 mg de calcio por litro (vaso de 150 ml) <sup>a</sup>	15	0
Agua embotellada con unos 300 mg de calcio por litro (vaso de 150 ml) <sup>a</sup>	45	0
Agua embotellada con unos 500 mg de calcio por litro (vaso de 150 ml) <sup>a</sup>	75	0
Agua del grifo	10	0
1 porción de carne (100 g)	14	0
1 filete de pescado (100 g)	30	3,2
1 lata pequeña de sardinas con espinas (100 g)	400	6,7
1 lata pequeña de anchoas (100 g)	210	1,7
1 huevo (60 g)	43	1,0
1 porción de patatas (150 g)	12	0
1 porción de pasta cocida (150 g)	19	0
1 cuenco de arroz cocido (150 g)	29	0
1 tazón de cereales enriquecidos con vitaminas y minerales sin leche (30 g)	90	0
1/4 de barra de pan (60 g)	24	0
1 porción de legumbres (150 g)	54	0
1 plato precocinado a base de queso (quiche, gratinado, sándwich mixto, etc.) (100 g)	185	0,6
1 puñado de almendras, nueces y pistachos (25 g)	41	0
4 o 5 albaricoques secos (35 g)	20	0
1 porción de tarta de queso blanco (100 g)	98	1
1 éclair (100 g)	68	0,3
1 porción de flan (200 g)	176	1
1 milhojas (150 g)	102	0,3
1 trozo de tarta de frutas o tartaleta (150 g)	70	0,5
1 pan de leche (35 g)	20	0,2
2 bolas de helado (50 g)	47	Restos
1 porción de verduras variadas (150 g)	76	0
1 sopa (1 tazón de 250 ml)	53	0
Brécol (150 g)	73	0
Col verde (150 g)	88	0
Espinacas (150 g)	264	0
1 pieza de fruta (150 g)	15	0

Fuente: Tabla de composición de los alimentos, Cigual 2008.

g: gramo; mg: miligramo; µg: microgramo; ml: mililitro.

<sup>a</sup> La información sobre el contenido en calcio se suele indicar en las etiquetas de las botellas.

envejecimiento, distintos estudios están poniendo de manifiesto que su prevalencia es mayor de lo que cabríamos esperar, incluidas las personas jóvenes<sup>17-19</sup>. Al igual que la hipocalcemia, su tratamiento se basa en la corrección de los niveles de vitamina D y la causa subyacente.

**Tabla 3**  
Indicaciones, contraindicaciones, precauciones y acontecimientos adversos del calcio y la vitamina D (según su ficha técnica)

Elemento	Indicaciones	Contraindicaciones	Advertencias y precauciones especiales de empleo	Acontecimientos adversos <sup>a</sup>
Calcio	Corrección del déficit de vitamina D y calcio, especialmente en los individuos ancianos Asociado a ciertos tratamientos de la osteoporosis	Hipersensibilidad a sus componentes Hipercalcemia Hipercalcúria Litiasis cálcica, calcificación de tejidos Insuficiencia renal crónica grave	Calcular la ingesta diaria total de vitamina D. Si tratamientos concomitantes que la contengan Monitorización regular de calcio plasmático y urinario, si excreción urinaria $\geq 7,5-9$ mmol/24 h (300 a 360 mg/24 h) reducir o suspender tto. con calcio En ancianos, monitorización regular de función renal Precaución, si osteoporosis e inmovilización Si insuficiencia renal, ajustar dosis según aclaramiento de creatinina Si uso de glicósidos digitálicos, supervisión clínica y monitorización electrocardiográfica, calcio plasmático Riesgo de hipercalcemia con diuréticos tiazídicos Si uso de tetraciclinas orales deberá espaciarse al máximo posible la administración de calcio (3 h) Si embarazo, dosis diaria < 1.500 mg de calcio Si función renal alterada, monitorizar niveles de calcio y fosfato, y valorar el riesgo de calcificación de los tejidos blandos. Si insuficiencia renal grave, la vitamina D en la forma colecalciferol no se metaboliza con normalidad y debe utilizarse otra forma de vitamina D Fenitoína, barbitúricos, glucocorticoides pueden ↓ su efecto Si embarazo dosis diaria < 400 U de vitamina D3	Poco frecuentes: hipercalcemia e hipercalcúria Raros: constipación, flatulencia, náuseas, dolor abdominal, diarrea, prurito, rash, urticaria, hipofosfatemia
Vitamina D	Corrección del déficit de vitamina D y calcio, especialmente en los individuos ancianos Asociado a ciertos tratamientos de la osteoporosis	Hipersensibilidad a sus componentes Hipervitaminosis D		No descritos problemas en humanos si se ingieren las dosis diarias normales de vitamina D. Dosis elevadas producen un ↑ calcemia y excreción urinaria de fosfato y calcio La toxicidad de vitamina D puede aparecer si ingestión diaria durante varios meses de 1.000-3.000 U/kg de peso

kg: kilogramo; h: hora; mg: miligramo; mmol: milimol; tto.: tratamiento; U: unidades internacionales.

<sup>a</sup> La frecuencia de los acontecimientos adversos se definen como: poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100) o raros (> 1/10.000, < 1/1.000).

Por ello, los déficits de calcio y/o vitamina D son enfermedades que deben tratarse y en las que el uso de suplementos de calcio y vitamina D está totalmente justificado.

#### Suplementos de calcio y vitamina D en población general sana

Una cuestión que desde el punto de vista de la salud pública puede surgir es el hecho de que, dado el impacto que tienen las fracturas osteoporóticas en el individuo, la sociedad y el sistema sanitario<sup>12,13</sup>, quizá podamos realizar intervenciones para prevenir estos eventos. Estamos considerando la posibilidad de implantar estrategias de prevención de fracturas osteoporóticas con el uso de suplementos de calcio y vitamina D en la población general, en principio sana, entendiendo sana como la ausencia de osteoporosis.

En este sentido, en la literatura hay muchos estudios al respecto<sup>3,4,16,20,21</sup>. De entre todos ellos, y en base a su valor metodológico a la hora de evaluar la evidencia, hemos seleccionado 5 revisiones sistemáticas con metaanálisis, de calidad aceptable o elevada, que han analizado esta cuestión y cuyos resultados principales vamos a comentar a continuación.

La primera de ellas<sup>5</sup> incluyó 8 estudios de cohortes prospectivas y 5 ensayos clínicos (EC) que analizaban la ingesta de calcio (dieta y/o suplementos) y su posible efecto preventivo en las fracturas de cadera y otras fracturas no vertebrales. El metaanálisis realizado

con los estudios de cohortes incluyó a más de 170.000 pacientes, las dosis de calcio variaron de 280 mg/día a > 1.100 mg/día, y el seguimiento de 6 a 18 años. El uso de suplementos de vitamina D fue motivo de exclusión y en muchos casos se desconocía el antecedente de fracturas previas. El metaanálisis encontró un riesgo relativo (RR, intervalo de confianza del 95% [IC]) de fractura de cadera por cada incremento 300 mg/día de calcio de RR=1,01 (IC del 95%, 0,97-1,05) para mujeres y RR=0,92 (IC del 95%, 0,82-1,03) para los hombres, por lo tanto, ningún efecto protector. Tampoco se constató un efecto protector en relación con las fracturas de cadera con dosis diarias de calcio superiores a los 1.100 mg/día. El metaanálisis de EC curiosamente mostró una asociación entre la ingesta de calcio (800-1.200 mg/día) y el riesgo de tener una fractura de cadera, RR=1,64 (1,02-2,64); esta asociación desaparecía al analizar por separado a las mujeres y los hombres. Este mismo metaanálisis no encontró tampoco efecto protector del calcio (800-1.600 mg/día) en relación con las fracturas no vertebrales, ni globalmente, RR=0,92 (IC del 95%, 0,81-1,05), ni en mujeres, RR=0,92 (IC del 95%, 0,81-1,06), u hombres, RR=0,94 (IC del 95%, 0,64-1,37) por separado. No hubo heterogeneidad importante.

El siguiente metaanálisis es de gran calidad<sup>6</sup> y analizó el uso de suplementos de calcio con o sin suplementos de vitamina D en pacientes de 50 años o más. Se incluyeron 29 EC doble ciego, controlados con placebo, con 63.897 personas, un seguimiento medio de

entre 2-18 años, dosis de calcio de 200-1.600 mg/día y vitamina D de 200-800 U/día; 4 estudios incluyeron a pacientes con fracturas previas y se excluyó a pacientes en tratamiento con otros fármacos para la osteoporosis. Se encontró un efecto protector del calcio o del calcio más vitamina D para fracturas de cualquier tipo, RR = 0,88 (IC del 95%, 0,83-0,95). Al separar las intervenciones, la prevención para los suplementos de calcio prácticamente desaparece, RR = 0,90 (IC del 95%, 0,80-1,00), persistiendo si los suplementos de calcio se asocian a suplementos de vitamina D, RR = 0,87 (IC del 95%, 0,77-0,97). Tampoco hubo heterogeneidad importante.

Otro metaanálisis<sup>7</sup>, más enfocado al efecto de la vitamina D en el riesgo de fracturas no vertebrales, analizó 12 EC doble ciego, controlados con placebo, con 42.279 personas, la mayoría mujeres, con una edad media de 78 años y dosis de suplementos de vitamina D de 200-800 U/día. En 7 EC los participantes además tomaron suplementos de calcio a dosis de 500 a 1.200 mg/día; se excluyeron los estudios con pacientes con alto riesgo de caída y en muchos casos se desconocía la presencia de fracturas previas. El efecto protector de fracturas de cadera para los suplementos de vitamina D aislados o la combinación de vitamina D más calcio no fue estadísticamente significativo si la dosis de vitamina D era menor de 400 U, RR = 1,09 (IC del 95%, 0,90-1,32), pero sí para dosis mayores de 400 U, RR = 0,82 (IC del 95%, 0,69-0,97), o lo que es lo mismo, para evitar una fractura de cadera deberíamos tratar a 168 pacientes durante un periodo de 12 a 84 meses. De la misma manera, el efecto protector de fracturas no vertebrales para los suplementos de vitamina D aislados o la combinación de vitamina D más calcio no fue estadísticamente significativo si la dosis de vitamina D era menor de 400 U, RR = 1,02 (IC del 95%, 0,92-1,15), pero sí para dosis mayores de 400 U, RR = 0,80 (IC del 95%, 0,72-0,89), o lo que es lo mismo, para evitar una fractura de cadera deberíamos tratar a 93 pacientes durante un periodo de 12 a 84 meses. No hubo heterogeneidad importante.

A continuación, describimos un metaanálisis que estudió el efecto protector de la vitamina D en el riesgo de fracturas y caídas<sup>22</sup>. Incluyó 9 EC, más de 11.000 personas, la mayoría mujeres con edades próximas a los 70 años, en tratamiento con suplementos de vitamina D de 300-800 U/día, durante 4 meses-5 años. En 5 EC además los pacientes tomaban suplementos de calcio a dosis de 500-1.200 mg/día y se incluyó a pacientes con fracturas previas. El RR para la prevención de caídas fue de RR = 0,88 (IC del 95%, 0,78-1,00). Para fracturas no vertebrales, RR = 0,96 (IC del 95%, 0,84-1,09), estadísticamente no significativo, y para fracturas vertebrales RR = 1,22 (IC del 95%, 0,64-2,31), estadísticamente no significativo. La heterogeneidad en estos metaanálisis, aunque estadísticamente no significativa, alcanzó el 44%.

En esta misma línea, la Cochrane Collaboration analizó el posible efecto protector de la vitamina D en el riesgo de caídas en ancianos sin encontrar dicho efecto, RR = 0,95 (IC del 95%, 0,80-1,14). Además, la heterogeneidad fue muy grande (64%) y estadísticamente significativa<sup>11</sup>.

Sobra la base de todo lo anteriormente expuesto, desde un punto de vista global, de la salud pública, resultaría complicado justificar una intervención a gran escala en la población general sana (en principio sana, sin diagnóstico de osteoporosis) con suplementos de calcio y/o vitamina D para prevenir caídas y fracturas osteoporóticas. Sin embargo, desde un punto de vista del paciente individual, en nuestra práctica clínica habitual en reumatología se debe evaluar minuciosamente esta posibilidad en función de las características de este.

#### Suplementos de calcio y vitamina D en población con osteoporosis establecida

Antes de analizar la evidencia disponible en relación con el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D en pacientes

con osteoporosis establecida, queremos recordar, tal y como se ha comentado previamente, que en diferentes estudios se ha detectado hipovitaminosis D en distintas poblaciones<sup>17-19</sup>, que incluye a pacientes con osteoporosis, y el riesgo asociado que puede tener, por ejemplo, a la gravedad de las fracturas de cadera, al margen de otras generales<sup>23</sup>. Esto hace que debamos ser muy cuidadosos en nuestra práctica diaria y tener presente siempre esta posibilidad.

Por otro lado, ante la posibilidad de utilizar de forma aislada los suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis establecida, debemos remarcar que en la literatura existen numerosos estudios, de entre los que vamos a destacar el más relevante y representativo.

Este es una revisión sistemática con metaanálisis de la Cochrane Collaboration, que analizó el efecto de los suplementos de vitamina D y calcio administrados de forma aislada a pacientes con osteoporosis<sup>9</sup>. Esta incluyó 45 EC doble ciego, controlados con placebo (23 con osteoporosis establecida según criterios internacionales), con 84.585 personas, la mayoría mujeres, y en la que se excluyó a pacientes con osteoporosis secundaria al uso de corticoides y pacientes con otros fármacos antiosteoporosis. Al igual que en otras revisiones, las dosis de estos suplementos, así como la duración de su tratamiento, fue muy variable. Se observó que el uso de suplementos aislados de vitamina D no tuvo ningún efecto en el riesgo de desarrollar una nueva fractura de cadera, RR = 1,15 (IC del 95%, 0,99-1,33), nueva fractura no vertebral, RR = 0,96 (IC del 95%, 0,80-1,15) y nueva fractura vertebral, RR = 0,90 (IC del 95%, 0,42-1,92). No hubo heterogeneidad en los cálculos. Sin embargo, al analizar los resultados del uso concomitante de suplementos de calcio y vitamina D, se pudo constatar cierto efecto protector en relación con la aparición de nuevas fracturas de cadera, RR = 0,84 (IC del 95%, 0,73-0,96), nueva fractura no vertebral RR = 0,95 (IC del 95%, 0,90-1,00), pero no para la nueva fractura vertebral RR = 0,91 (IC del 95%, 0,75-1,11). No se describió heterogeneidad en estos análisis.

Continuando con el artículo, en relación con el uso de suplementos de calcio y vitamina D de forma coadyuvante con otros fármacos para la osteoporosis, no nos vamos a detener mucho tiempo, ya que es un tema, además de suficientemente demostrado, reflejado en la ficha técnica de estos medicamentos (véase tabla 3).

Es por ello también que se ha redactado una recomendación específica al respecto en el Consenso SER de osteoporosis 2011 que dice que «En pacientes que reciben tratamiento anticatabólico se recomienda un aporte de 1.000 mg de calcio y de 800-1.000 U de vitamina D al día».

En resumen, en pacientes con osteoporosis establecida no parece existir una justificación clara que se pueda hacer generalizada para el uso aislado de suplementos de calcio o vitamina D, pero sí de forma coadyuvante si se están utilizando fármacos como los bifosfonatos, tanto por su eficacia como por lo exigido en la ficha técnica de estos tratamientos.

#### Acontecimientos adversos relacionados con el calcio y la vitamina D

Tanto los suplementos de calcio como los de vitamina D no están exentos de acontecimientos adversos, aunque utilizados a las dosis habituales en reumatología estos son muy infrecuentes. El desarrollo de hipercalcemia o hipercalcemia tiende a ser mayor cuando se incluye la vitamina D en el tratamiento, que, aunque es muy infrecuente, su riesgo aumenta si se usan compuestos activos de la vitamina D<sup>24</sup>. En la tabla 3 se muestran los principales acontecimientos adversos según su ficha técnica.

Al margen de lo expuesto en la tabla 3, debemos señalar que actualmente existe un interés especial por la posible asociación del uso de suplementos de calcio con el desarrollo de litiasis renal<sup>25</sup> y algunos trastornos cardiovasculares<sup>14</sup>. A continuación, describimos la evidencia disponible al respecto.

### Litiasis renal

En este contexto, recientemente, en una revisión sistemática de la literatura realizada para la actualización del Consenso SER de osteoporosis, se evaluó el riesgo de litiasis renal en pacientes con osteoporosis. En ella se incluyeron 14 estudios<sup>26-39</sup>, todos EC aleatorizados, excepto 2 estudios de cohortes prospectivos<sup>34,39</sup>. La calidad global fue moderada y se analizó a más de 8.000 pacientes con osteoporosis, la mayoría mujeres de edades medias. Todos los pacientes recibieron tratamiento con suplementos de calcio y la mayoría tratamientos con bifosfonatos. Hubo una gran variabilidad en relación con la dosis diaria de calcio y la duración de los tratamientos. Además, solo 4 de los estudios incluidos tenían como variable principal de estudio los cambios en el sedimento urinario y el riesgo de nefrolitiasis.

En relación con los cambios en el sedimento urinario y las dosis plasmáticas de calcio, se encontraron cambios que en general no fueron clínicamente relevantes y que, por otro lado, probablemente estuvieron más en relación con el uso concomitante de otros fármacos para la osteoporosis<sup>26,27,31,32,34-37</sup>. Debemos indicar también que además no todos estos cambios se observaron en todos los estudios<sup>27,28,32,33,37,39</sup>. Siguiendo con el riesgo de litiasis renal, la incidencia encontrada para este evento fue muy baja. No se hallaron casos en más de la mitad de los estudios incluidos<sup>27-29,31,32,34,37,38</sup>. Se encontraron a 3 pacientes con cálculo renal ecográfico<sup>26,35</sup>, a 2 pacientes con calcificaciones del tracto urinario<sup>35</sup>, 16 casos de nefrolitiasis o urolitiasis, 4 de hematuria y 5 de dolor renal cólico<sup>30,35</sup>. Además, el índice AP (CaOx), que se utiliza para estimar el riesgo de desarrollo de cálculos renales no se modificó significativamente en ninguno de los estudios en los que se estimó<sup>27,28,39</sup>. Sin embargo, aunque esta revisión sistemática concluye que no se demuestre una asociación entre el uso de suplementos de calcio y el desarrollo de litiasis renal, hay que tener en cuenta que, debido a problemas metodológicos, este acontecimiento adverso puede estar infraestimado.

### Problemas cardiovasculares

Por otro lado, se ha sugerido recientemente que el uso de suplementos de calcio pudiese estar asociado a mayor riesgo de evento cardiovascular como el infarto agudo de miocardio o los accidentes cerebrovasculares<sup>14</sup>.

Curiosamente, la evidencia previa apunta a que una ingesta elevada de calcio podría proteger contra las enfermedades cardiovasculares. En este sentido, algunos autores han puesto de manifiesto que los suplementos de calcio aumentan la ratio de HDL y LDL en casi un 20% en las mujeres posmenopáusicas sanas<sup>40</sup>. Distintos estudios en animales y humanos sugieren que este efecto sería resultado de la unión del calcio a los ácidos grasos y ácidos biliares a nivel intestinal, lo que en parte frenaría la absorción de los ácidos grasos<sup>41,42</sup>, aunque los efectos calciotrópicos directos de algunas hormonas en los adipocitos también parecen estar implicados<sup>43,44</sup>. Todo ello puede conducir a una reducción del 20-30% de eventos cardiovasculares<sup>45,46</sup>. Otros estudios además sugieren que los suplementos de calcio producen reducciones en la presión arterial<sup>47</sup>, aunque estas son pequeñas y transitorias<sup>48</sup>. Finalmente, debemos señalar que la evidencia en relación con la asociación de una ingesta elevada de calcio con la pérdida de peso es inconsistente<sup>48</sup>.

A continuación, comentamos los resultados de una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis que ha tratado de evaluar este tema<sup>15</sup>. Esta revisión incluyó 11 EC doble ciego, controlados con placebo, de gran calidad, que analizaron el efecto de los suplementos de calcio en la densidad mineral ósea e incidencia de fracturas, por lo que ninguno de ellos tenía como variable principal de estudio la asociación con el desarrollo de eventos

cardiovasculares y no siempre fue posible disponer de todos los datos relacionados con los factores de riesgo necesarios ni los eventos cardiovasculares previos. Se excluyeron estudios en los que existiese tratamiento concomitante con vitamina D y a pacientes con enfermedades graves; solo en 1 además existía tratamiento con bifosfonatos (alendronato). Las dosis de calcio variaron desde 600 mg/día a 1.200 mg/día y la duración del tratamiento varió entre 2 y 5 años. Se estimó el riesgo de desarrollar diversos eventos cardiovasculares (*hazard ratio* [HR] e IC del 95%). En relación con el infarto agudo de miocardio, se encontró un incremento del riesgo estadísticamente significativo, HR=1,31 (IC del 95%, 1,02-1,67), p=0,035. No fue así para el accidente cerebrovascular agudo, HR=1,20 (IC del 95%, 0,96-1,50), p=0,110, ni para la mortalidad por evento cardiovascular, HR=1,09 (IC del 95%, 0,96-1,23), p=0,180.

Sin embargo, desde un punto de vista metodológico, y siendo muy estrictos, debemos comentar que, al margen de que el proceso de revisión y metaanálisis es correcto, dado que no se disponen de todos los datos necesarios para hacer una correcta estimación del riesgo cardiovascular, debemos ser muy prudentes con los resultados de este metaanálisis.

### Discusión

Actualmente el uso de suplementos de calcio y vitamina D es muy frecuente especialmente en el contexto de la osteoporosis. En algunas ocasiones, podemos tener muy claro y justificado su uso, pero en otras no.

Por ejemplo, y aunque la hipocalcemia y/o el déficit de vitamina D no sean patologías de gran prevalencia en nuestro medio, siempre deben tratarse en términos de corrección de los niveles de calcio y vitamina D, así como la causa que los provocó. Por lo tanto, el uso de suplementos de calcio y vitamina D en estas situaciones está lógicamente justificado.

En la población general sana, es decir, sin osteoporosis establecida, es muy difícil justificar una intervención a gran escala con suplementos de calcio y/o vitamina D para prevenir caídas y fracturas osteoporóticas. No hay evidencia suficiente que lo apoye.

Por otro lado, en pacientes con osteoporosis establecida, sobre la base de la evidencia disponible, no se puede justificar el uso generalizado de suplementos de vitamina D o calcio aislados (sin otros fármacos para la osteoporosis) para prevenir fracturas, aunque la evidencia sí muestra cierto efecto protector si se utilizan de forma conjunta para la prevención de fracturas de cadera y no vertebrales.

En relación con el uso con otros fármacos para la osteoporosis, como los bifosfonatos, simplemente debemos recordar que la ficha técnica de todos estos medicamentos nos obliga a asegurar unos niveles de calcio y vitamina D determinados que, en caso de no ser posible conseguirlos con la ingesta habitual, deben ser alcanzados con el uso de suplementos. A esto debemos añadir que, tal y como hemos descrito, no son infrecuentes los casos de deficiencias de vitamina D en pacientes con osteoporosis y otras poblaciones. Por todo ello, debemos prestar especial atención en cada paciente en la evaluación de los posibles requerimientos adicionales de calcio y vitamina D.

Continuando con la aparición de eventos adversos, además de los conocidos y mencionados en la ficha técnica, debemos comentar que en relación con la posibilidad de aparición de nefrolitiasis, hasta la fecha no existe evidencia que claramente asocie el uso de suplementos de calcio con el mayor riesgo el desarrollo de litiasis renal. Sin embargo, conviene recordar que esta no es una variable que se haya considerado como la principal a estudio y que tampoco se ha encontrado un sistema homogéneo para valorar los eventos, por lo que hay que ser muy prudente a la hora de valorar estos resultados, ya que pueden la verdadera incidencia puede estar infraestimada.

Por otro lado, tampoco existe evidencia suficiente y consistente para afirmar que el uso de los suplementos de calcio se asocie a la aparición de eventos cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio o los accidentes cerebrovasculares agudos. De nuevo, se deberían realizar estudios de calidad para esta dilucidar esta cuestión.

Finalmente, y como hacemos con cualquier otro paciente en reumatología, es muy importante tener en cuenta toda la evidencia disponible para tomar decisiones en ese paciente concreto, pero también debemos individualizar cada caso para encontrar la mejor decisión posible.

## Bibliografía

1. Reginster JY. Calcium and vitamin D for osteoporotic fracture risk. *Lancet*. 2007;370:632-4.
2. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, Lips P, Ljunggren O, Meunier PJ, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int*. 2006;78:257-70.
3. 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;23:552-9.
4. 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.
5. 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;86:1780-90.
6. 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.
7. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009;169:551-61.
8. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1815-22.
9. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. CD000227.
10. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692.
11. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. CD007146.
12. Rostom S, Allali F, Bennani L, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. The prevalence of vertebral fractures and health-related quality of life in postmenopausal women. *Rheumatol Int*. 2011.
13. Blume SW, Curtis JR. Medical costs of osteoporosis in the elderly Medicare population. *Osteoporos Int*. 2011;22:1835-44.
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;336:262-6.
15. 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.
16. 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;354:669-83.
17. Larrosa M, Casado E, Gomez A, Moreno M, Berlanga E, Ramon J, et al. Vitamin D deficiency and related factors in patients with osteoporotic hip fracture. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:6-9.
18. Gonzalez-Padilla E, Soria Lopez A, Gonzalez-Rodriguez E, Garcia-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco MD, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in medical students in Gran Canaria Canary Islands (Spain). *Endocrinol Nutr*. 2011.
19. Stoll D, Dudler J, Lamy O, Hans D, So A, Krieg MA, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in a Swiss rheumatology outpatient population. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13196.
20. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004. CD004526.
21. Bergman GJ, Fan T, McFetridge JT, Sen SS. Efficacy of vitamin D3 supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:1193-201.
22. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *QJM*. 2007;100:185-92.
23. Larrosa M, Gomez A, Casado E, Moreno M, Vazquez I, Orellana C, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporos Int*. 2011.
24. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007;1-235.
25. Heaney RP. Calcium supplementation and incident kidney stone risk: a systematic review. *J Am Coll Nutr*. 2008;27:519-27.
26. Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Ellis K, Yasumura S, Cohn SH. Calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med*. 1988;84:401-8.
27. Domrongkitthaiporn S, Ongphiphadhanakul B, Stitthantrakul W, Chansirikam S, Puavilai G, Rajatanavin R. Risk of calcium oxalate nephrolithiasis in postmenopausal women supplemented with calcium or combined calcium and estrogen. *Maturitas*. 2002;41:149-56.
28. Domrongkitthaiporn S, Ongphiphadhanakul B, Stitthantrakul W, Piaseu N, Cahnsirikam S, Puavilai G, et al. Risk of calcium oxalate nephrolithiasis after calcium or combined calcium and calcitriol supplementation in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2000;11:486-92.
29. Gallagher JC, Goldgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol. A randomized controlled study. *Ann Intern Med*. 1990;113:649-55.
30. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1621-8.
31. Hasling C, Charles P, Jensen FT, Mosekilde L. A comparison of the effects of oestrogen/progestogen, high-dose oral calcium, intermittent cyclic etidronate and an ADFR regime on calcium kinetics and bone mass in postmenopausal women with spinal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1994;4:191-203.
32. Kaskani E, Lyritis GP, Kosmidis C, Galanos A, Andypas G, Chorianopoulos K, et al. Effect of intermittent administration of 200 IU intranasal salmon calcitonin and low doses of 1alpha(OH) vitamin D3 on bone mineral density of the lumbar spine and hip region and biochemical bone markers in women with postmenopausal osteoporosis: a pilot study. *Clin Rheumatol*. 2005;24:232-8.
33. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3069-76.
34. Legroux-Gerot I, Catanzariti L, Marchandise X, Duquesnoy B, Cortet B. Bone mineral density changes in hypercalciuretic osteoporotic men treated with thiazide diuretics. *Joint Bone Spine*. 2004;71:51-5.
35. Miller PD, Bilezikian JP, Diaz-Curiel M, Chen P, Marin F, Krege JH, et al. Occurrence of hypercalciuria in patients with osteoporosis treated with teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3535-41.
36. Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BE. Effects of three different calcium preparations on urinary calcium and hydroxyproline excretion in postmenopausal osteoporotic women. *Eur J Clin Nutr*. 1991;45:357-61.
37. Ott SM, Chesnut 3rd CH. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med*. 1989;110:267-74.
38. Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res*. 1996;11:1961-6.
39. Yasui T, Itoh Y, Okada A, Hamamoto S, Hirose M, Kobayashi T, et al. Alendronate reduces the excretion of risk factors for calcium phosphate stone formation in postmenopausal women with osteoporosis. *Urol Int*. 2009;83:226-9.
40. Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Clearwater J, Bava U, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentration in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 2002;112:343-7.
41. Govers MJ, Van der Meet R. Effects of dietary calcium and phosphate on the intestinal interactions between calcium, phosphate, fatty acids, and bile acids. *Gut*. 1993;34:365-70.
42. Denke MA, Fox MM, Schulte MC. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J Nutr*. 1993;123:1047-53.
43. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J*. 2000;14:1132-8.
44. Kelly KA, Gimble JM. 1,25-Dihydroxy vitamin D3 inhibits adipocyte differentiation and gene expression in murine bone marrow stromal cell clones and primary cultures. *Endocrinology*. 1998;139:2622-8.
45. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-1389.
46. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al., West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
47. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens*. 1999;12:84-92.
48. Reid IR, Horne A, Mason B, Ames R, Bava U, Gamble GD. Effects of calcium supplementation on body weight and blood pressure in normal older women: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3824-9.