



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



EDITORIAL

Vitamina D, Calcio y Salud Cardiovascular: ¿Alimentos o Suplementos? —¿Cuál es la Evidencia en 2021?



Vitamin D, Calcium Supplements, and Healthy Lifestyles: What is the Evidence in 2021?

Miguel Cainzos-Achirica^{a,b,c}

^a Division of Cardiovascular Prevention and Wellness, Department of Cardiology, Houston Methodist DeBakey Heart & Vascular Center, Houston (TX), USA

^b Center for Outcomes Research, Houston Methodist, Houston (TX), USA

^c Ciccarone Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore (MD), USA

La industria de las vitaminas y los suplementos orales mueve miles de millones de euros cada año.¹ En países como los Estados Unidos, una imagen típica en los supermercados y grandes almacenes es la de estantes enteros dedicados a este tipo de productos. Su enorme popularidad entre el consumidor contrasta, sin embargo, con un marcado escepticismo entre una buena parte de la comunidad científica. Por ejemplo, en uno de los editoriales más leídos de la historia de la revista *Annals of Internal Medicine*, Guallar y coautores titulaban “Enough Is Enough: Stop Wasting Money on Vitamin and Mineral Supplements”, y describían los beneficios nulos o muy modestos de estos suplementos en la mayoría de ensayos clínicos realizados hasta 2013.²

Más recientemente, un área de particular interés en los últimos años y a la que se han dedicado importantes recursos de investigación ha sido a dilucidar los efectos en salud cardiovascular y otros endpoints de dos componentes altamente utilizados, particularmente para fortalecer la densidad mineral ósea: la vitamina D y los suplementos de calcio. ¿Qué nos dicen los estudios, en 2021, sobre los efectos cardiovasculares de cada uno de ellos?

Respecto a la vitamina D, varios estudios observacionales habían reportado asociaciones entre niveles bajos de vitamina D en sangre y un aumento de los eventos cardiovasculares durante el seguimiento. Ejemplos paradigmáticos de estos estudios incluyen análisis con datos de la encuesta estadounidense de salud NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey),³ o el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities),⁴ así como varios metaanálisis de estudios observacionales. Este tipo de estudios motivaron la puesta en marcha de ensayos clínicos destinados a evaluar si aumentar los niveles de vitamina D en sangre a través de suplementos orales podía ofrecer beneficios cardiovasculares, particularmente a aquellos pacientes con estados carenciales/niveles más bajos de vitamina D. Desafortunadamente, los hallazgos de dichos estudios han sido consistentemente nulos desde el punto de vista cardiovascular. Es el caso de ensayos clínicos como el ViDA (Vitamin D Assessment),⁵ o más recientemente el estudio VITAL (Vitamin D and Omega-3 Trial),⁶ entre otros (Tabla).

¿Cuál es el motivo de esta discordancia entre estudios observacionales y experimentales? Los hallazgos dispares entre ambos tipos de diseño no son infrecuentes en investigación cardiovascular. Así lo ilustran ejemplos tan conocidos como la terapia hormonal sustitutiva en mujeres,⁷ o el uso

Correo electrónico: mcainzosachirica@houstonmethodist.org

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.002>

0214-9168/© 2021 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla Resumen de ensayos clínicos sobre suplementos orales de vitamina D y/o calcio y eventos cardiovasculares

Suplementos de Vitamina D: Ensayos clínicos grandes							
Autor y año	Estudio	Lugar	N	Población	Intervención	Endpoint cardiovascular	Asociación
Scragg, 2017 ⁵	ViDA	Nueva Zelanda	5108	Población general, edad 50-84 años	100000 UI mensuales de vitamina D3 vs placebo	Eventos cardiovasculares y muerte a 3.3 años	HR: 1.02 (0.87 a 1.20)
Manson, 2018 ⁶	VITAL	EEUU	25871	Población general, edad ≥50 años	2000 UI diarias de vitamina D3 vs placebo	Eventos cardiovasculares a 5.3 años	HR: 0.97 (0.85 a 1.12)
Suplementos de Calcio: Metaanálisis de múltiples ensayos clínicos de pequeño tamaño							
Autor y año		Número de estudios combinados			Hallazgos principales		
Jenkins, 2018 ¹⁴		Hasta 179 ensayos de diversos suplementos			El RR de cada uno de los eventos (infarto de miocardio, eventos coronarios, ictus, eventos cardiovasculares, muerte) evaluados fue >1.00, pero sin alcanzar la significación estadística. Posible riesgo aumentado de ictus cuando los suplementos de calcio se combinan con suplementos de vitamina D (RR: 1.17 [1.05 a 1.30])		
Khan, 2019 ¹⁵		Hasta 277 ensayos de diversos suplementos					
Yang, 2020 ¹⁶		16 ensayos clínicos y 26 cohortes observacionales (calcio)			El calcio de la dieta no incrementaría el riesgo cardiovascular, pero los suplementos de calcio podrían aumentar el riesgo de infarto de miocardio (RR: 1.21 [1.08 a 1.35])		
Abreviaturas: EEUU = Estados Unidos; HR = hazard ratio; RR = riesgo relativo; ViDA = Vitamin D Assessment; VITAL = Vitamin D and Omega-3 Trial; UI = unidades internacionales							

generalizado de fármacos antiarrítmicos en pacientes post infarto de miocardio,⁸ casos ambos en los que los ensayos clínicos no confirmaron la prometedora señal de los estudios observacionales, o incluso detectaron un aumento significativo de eventos adversos. En el caso de la vitamina D, muy posiblemente esta discordancia se explique por "confusión residual" en los estudios observacionales: aunque los investigadores incluyeron, en sus análisis multivariantes, una gran variedad de potenciales factores confusores asociados tanto con la exposición a estudio como con el evento de interés (por ejemplo, nivel de formación, o renta), estos análisis son, con frecuencia, incapaces de ajustar plenamente por todos aquellos factores que pueden condicionar que una persona tenga niveles más elevados de vitamina D que otra, así como una mejor salud cardiovascular. Esto incluye estilos de vida más saludables, mejor dieta, mayor autocuidado, o mayor exposición a actividades al aire libre (muchas de las cuales frecuentemente incluyen ejercicio físico y socialización), entre otros. En consecuencia, las asociaciones reportadas eran muy probablemente espurias. Cuando los ensayos clínicos aportaron la sustancia (en este caso, la vitamina D) de forma aislada a los participantes, sin ninguna otra intervención adicional, es decir, sin hábitos cardioprotectores, el efecto fue nulo.

Esta experiencia nos aporta importantes lecciones a varios niveles. Desde el punto de vista de la vitamina D, estos hallazgos sugieren que sus niveles en sangre son, similarmente a los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de

alta densidad,⁹ un *marcador* de estilos de vida cardiosaludables, más que un factor causal o diana terapéutica; y que deben ser esos estilos de vida saludables los que deben de ser potenciados, en lugar de los niveles de vitamina D en sangre de forma aislada. En efecto, las personas que realizan una dieta saludable abundante en fuentes de vitamina D como el salmón, realizan deporte al aire libre, y socializan con frecuencia (todas ellas características del estilo de vida mediterráneo¹⁰) tienen una mejor salud cardiovascular, lo que ocurre a través de múltiples mecanismos beneficiosos. Desde un punto de vista de investigación y calidad de la evidencia científica, esta discordancia pone de manifiesto una vez más la necesidad de priorizar los ensayos clínicos sobre los estudios observacionales a la hora de generar recomendaciones clase I para la indicación de terapias farmacológicas en guías de práctica clínica. Finalmente, esta lección aprendida debe ser recogida también por la prensa general y los medios digitales, quienes con frecuencia dan gran difusión a estudios observacionales sobre los posibles efectos en salud de vitaminas, café, u otras sustancias de gran popularidad, sin resaltar suficientemente las potenciales limitaciones de dichos estudios.¹¹ Esto puede contribuir a la desinformación en salud de la población, y por tanto se debe evitar en lo posible a través de una información más matizada.

Así pues, en la actualidad no hay evidencia que justifique el uso de suplementos orales de vitamina D para mejorar la salud cardiovascular. Éstos presentan ciertos usos en pedia-

tría, y en salud ósea, sin embargo, se debe destacar que los ensayos clínicos más recientes que evaluaban la utilidad de los suplementos de vitamina D en la prevención de caídas, fracturas, y mejora de la densidad mineral ósea, han arrojado también resultados nulos, o muy modestos. Por lo tanto, priorizar las actividades y alimentos saludables que aumentan los niveles de vitamina D de forma natural también parece razonable desde el punto de vista de la salud ósea.¹²

Respecto a los suplementos de calcio, la evidencia respecto a sus efectos cardiovasculares es más consistente entre estudios, aunque desafortunadamente ésta sugiere nulo beneficio y, en el caso de algunos análisis, incluso un posible aumento de riesgo de eventos adversos, como los infartos de miocardio o los ictus (Tabla).¹³⁻¹⁶ Se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos, siendo los principales un posible estado de hipercoagulabilidad producido por aumentos transitorios de calcemia, y aumentos en la presión arterial producidos por calcificación vascular.¹² Es importante incorporar esta información en las conversaciones con pacientes en las que este tipo de suplementación se esté considerando de cara a mejorar la salud ósea. De nuevo, asegurar una dieta equilibrada y con suficiente aporte de calcio, y un estilo de vida que incluya actividades que ayuden a aumentar la densidad ósea, puede proporcionar importantes beneficios en salud, a la vez que se minimizan los riesgos.

La Europa mediterránea cuenta con un clima y un acceso a alimentos cardiosaludables privilegiados, y su uso y disfrute forman parte de la cultura local desde hace milenios.^{10,17} A pesar de la actual tendencia a la mimetización con estándares y estilos de vida anglosajones, y la cultura de la inmediatez en la que nos hallamos inmersos, los estudios más recientes demuestran que el estilo de vida mediterráneo es altamente saludable, por lo que haríamos bien en cuidarlo y, posiblemente, exportarlo. La investigación sobre vitaminas y minerales, particularmente los estudios sobre suplementos de vitamina D, sugieren además que los beneficios del estilo de vida mediterráneo no se pueden comprimir en una pastilla; ni comprar en unos grandes almacenes.

Declaración de Conflictos de Intereses

El autor declara que no presenta ningún conflicto de interés en relación con el contenido de este artículo.

Referencias

1. GlobeNewsWire.com. Global Dietary Supplements Industry. Disponible online en: <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/07/29/2069678/0/en/Global-Dietary-Supplements-Industry.html>. (Último acceso 8 Febrero 2021).
2. Guallar E, Stranges S, Mulrow C, Appel LJ, Miller ER 3rd. Enough is enough: Stop wasting money on vitamin and mineral supplements. *Ann Intern Med*. 2013;159:850-1.
3. Michos ED, Reis JP, Post WS, Lutsey PL, Gottesman RF, Mosley TH, Sharrett AR, Melamed ML. 25-Hydroxyvitamin D deficiency

- is associated with fatal stroke among whites but not blacks: The NHANES-III linked mortality files. *Nutrition*. 2012;28:367-71.
4. Chin K, Zhao D, Tibuakuu M, Martin SS, Ndumele CE, Florido R, Windham BG, Guallar E, Lutsey PL, Michos ED. Physical Activity, Vitamin D, and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Whites and Blacks: The ARIC Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:1227-36.
 5. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, Murphy J, Khaw KT, Camargo CA Jr. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:608-16.
 6. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE, VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33-44.
 7. Bailer J. Hormone-replacement therapy and cardiovascular diseases. *N Engl J Med*. 2003;349:521-2.
 8. Ruskin JN. The cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *N Engl J Med*. 1989;321:386-8.
 9. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Hólm H, Ding EL, Johnson T, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572-80.
 10. Fundación Dieta Mediterránea. La Pirámide de la Dieta Mediterránea. Disponible online en: <https://dietamediterranea.com/piramidedm/piramide.CASTELLANO.pdf>. (Último acceso 8 Febrero 2021).
 11. Cainzos-Achirica M, Bilal U, Al Rifai M, McEvoy JW, Blumenthal RS, Kapoor K, Martinez-Sanchez JM, Comin-Colet J, Pladevall-Vila M, Blaha MJ. Communication issues in nutritional observational research. *Prev Med*. 2018;115:76-82.
 12. Michos ED, Cainzos-Achirica M, Heravi AS, Appel LJ. Vitamin D Calcium Supplements, and Implications for Cardiovascular Health: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:437-49.
 13. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, Gamble GD, Grey A, Reid IR. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336:262-6.
 14. Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, Kim YI, Josse R, Vieth R, Blanco Mejia S, Viglianiou E, Nishi S, Sahye-Pudaruth S, Paquette M, Patel D, Mitchell S, Kavanagh M, Tsirakis T, Bachiri L, Maran A, Umatheva N, McKay T, Trinidad G, Bernstein D, Chowdhury A, Correa-Betanzo J, Del Principe G, Hajizadeh A, Jayaraman R, Jenkins A, Jenkins W, Kalaichandran R, Kirupaharan G, Manisekaran P, Qutta T, Shahid R, Silver A, Villegas C, White J, Kendall CWC, Pichika SC, Sievenpiper JL. Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2570-84.
 15. Khan SU, Khan MU, Riaz H, Valavoor S, Zhao D, Vaughan L, Okunrintemi V, Riaz IB, Khan MS, Kaluski E, Murad MH, Blaha MJ, Guallar E, Michos ED. Effects of Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Cardiovascular Outcomes: An Umbrella Review and Evidence Map. *Ann Intern Med*. 2019;171:190-8.
 16. Yang C, Shi X, Xia H, Yang X, Liu H, Pan D, Sun G. The Evidence and Controversy Between Dietary Calcium Intake and Calcium Supplementation and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Nutr*. 2020;39:352-70.
 17. Revista de Historia. La Alimentación en la Antigua Roma. Disponible online en: <https://revistadehistoria.es/la-alimentacion-en-la-antigua-roma/>. (Último acceso 8 Febrero 2021).