## El calcio más vitamina D no reducen el riesgo de fractura o cáncer colorectal, de acuerdo al Women's Health Initiative

Suplementación con Calcio y bajas dosis de vitamina D en mujeres posmenopáusicas sanas ingiriendo ya las dosis de calcio recomendadas terminan en una pequeña pero significativa mejoría de la densidad ósea de la cadera. El riesgo de fractura total fue la mitad de lo anticipado, y el calcio adicional no mejora posteriormente el riesgo de fractura no vertebral. Hubo un pequeño (17%) aumento del riesgo de cálculos renales.

Además, el régimen de suplemento de calcio y las bajas dosis de vitamina D no tiene efecto en la incidencia de cáncer colorectal, de cuerdo a un segundo análisis de los datos.

Estos son los hallazgos reportados por el Women's Health Initiative (WHI). Los dos objetivos fueron el resultado del estudio randomizado, controlado con placebo, doble ciego de 36.282 mujeres posmenopáusicas, entre 50 y 79 años, quienes fueron reclutadas en el WHI. Las participantes se randomizaron a recibir 1.000 mg de calcio carbonato más 400 UI de vitamina D3 diariamente, o placebo por un promedio de siete años. Los dos estudios publicados se resumen más adelante.

***Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med 2006; 354; 669-683.***

JACKSON RD, LACROIX AZ, GASS M, ET AL. FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS.

### Nivel de Evidencia: I

La eficacia de la suplementación con calcio y bajas dosis de vitamina D para la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas recibiendo las dosis recomendadas de la ingesta de calcio permanece incierta. El estudio terminó con un pequeño pero significativo aumento de la densidad ósea de la cadera, pero no reducción de fracturas y sí un aumento en el riesgo de cálculos renales. Los objetivos primarios fueron fracturas y densidad mineral ósea.

Las fracturas fueron averiguadas por un promedio de siete años: la DMO fue medida en solo tres centros del WHI. La densidad ósea de la cadera fue 1.06% mayor en el grupo de suplementación que en el grupo placebo ($p < 0.01$). El análisis por intención mostró que el grupo de suplementación tenía un RR de 0.88 para fractura de cadera, 0.90 para fractura clínica de columna, y 0.96 para fracturas totales. La reducción observada del 12% en la incidencia de fractura de cadera no fue significativa.

El riesgo de cálculos renales se aumento (RR, 1.17). Sin embargo, un análisis de un subgrupo de mujeres que se adhirió al protocolo mostró que la suplementacion reducía el RR de fractura de cadera a 0.71. Aunque los investigadores arguyen en contra de recomendaciones universales de suplementación, establecen que los hallazgos proveen evidencia de un efecto positivo de salud ósea en mujeres posmenopáusicas mayores.

***Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 2006; 354: 684-696.***

WACTAWSKI-WENDE J, MORLEY KOTCHEN J, ANDERSON GL, ET AL. FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS.

### Nivel de Evidencia: I

Suplementos de calcio y vitamina D en mujeres posmenopáusicas por siete años, no proveen protección contra el cáncer de colon, de acuerdo al estudio WHI. La suplementación aparentemente no tiene efecto en la incidencia de cáncer colorectal en estas mujeres. Cáncer colorectal confirmado por patología fue designado como un objetivo secundario del estudio.

La incidencia de cáncer colorectal invasivo no difiere significativamente entre los grupos de tratamiento y placebo. La frecuencia de tamizajes de cáncer y síntomas abdominales también fue similar.

Los autores especulan que la probable larga latencia de diez a veinte años, junto con la corta duración del estudio de siete años, puede haber contribuido a los nulos resultados. Una extensión de cinco años del WHI está en camino y medirá si hay otros efectos posteriores de la intervención.

Comentario. La cobertura nueva de estos dos artículos ha creado una potencial crisis de salud que los médicos necesitan entender, puesto que ellos estarán en la línea del frente en el esfuerzo de reparar este daño. La gran conclusión

negativa acerca del calcio y vitamina D en el medio es, de hecho, esencialmente opuesta a lo que los hechos muestran. Es instructivo notar que los oficiales del Nacional Institute of Health sostuvieron una rueda de prensa el día de la publicación de los dos artículos, expresando que nada en ellos ha cambiado las recomendaciones de la ingesta de calcio y vitamina D [NIH Press Release 2/15/06].

Desafortunadamente a esto no fue dada atención por los medios. Los hechos son que los objetivos del brazo del calcio y vitamina D del WHI fue lo que se esperaba y de hecho, había sido predicho [Heaney RP, et al. J Women's Health 2005].

Aquí es donde radican las aparentes contradicciones.

El calcio, como el hierro y otros varios nutrientes, tiene niveles basales de comportamiento benéfico, esto se incrementa de acuerdo a como la ingesta aumenta hasta determinado valor (el nadir), y el aumento sobre estos niveles no produce un beneficio adicional.

Las actuales recomendaciones de consumo de calcio están relacionadas con el nadir de consumo de calcio para beneficios esqueléticos [Panel on Calcium and Related Nutrients. Calcium. In: DietaryReference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997]. De acuerdo a NHANES-III [Alaimo K, et al. Advance Data from Vital and Health Statistics; No. 258. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1994], el consumo medio de calcio en mujeres por encima de los 60 años es alrededor de la mitad de los valores recomendados (esta fue la justificación básica para el brazo de calcio del WHI).

Pero, como se desarrolló, las mujeres que entraron al WHI diferían de la población general en varios aspectos cruciales. Lo más importante es que su ingesta promedio fue a los niveles recomendados. Lo más importante, no hubo un grupo de control de bajo calcio en el WHI.

Adicionalmente, cerca de la mitad de las mujeres del WHI eran obesas (IMC > 30 kg/m2), y la mitad recibian estrógenos como parte del estudio WHI. Cualesquiera que sean los otros efectos de los estrógenos y la obesidad, ambos son protectores de hueso. Las mujeres obesas, por ejemplo, tienen un riesgo de fractura de solo un tercio en comparación con las mujeres de peso normal, y los estrógenos cambian el nadir de toma de calcio hacia abajo.

El estudio ha sido diseñado usando datos disponibles de ingesta de calcio y tasas de fracturas basados en la población. Desafortunadamente, el reclutamiento muestra un sesgo fuerte de voluntarias sanas, como lo prueba la ingesta promedio de calcio que fue alrededor del doble de los niveles previstos. De forma interesante, los autores anotan que la tasa de fracturas de cadera, el objetivo primario variable, fue solamente la mitad de lo que se había proyectado. Curiosamente, los autores parece que no hicieron conexión entre las tasas de fracturas más bajas de lo esperado y la ingesta de calcio más alta de lo esperado, al menos tanto como el artículo mismo hace. Desde este punto, uno podría pensar que estos hallazgon apoyan la hipótesis de que una alta ingesta de calcio disminuye el riesgo de fractura. Desafortunadamente, sin un verdadero grupo de ingesta baja de calcio de control, es imposible desenmarañar la interacción entre el consumo de calcio, obesidad, y estrógenos, sobre el riesgo de fracturas.

Básicamente, las mujeres que en el WHI muy posiblemente se beneficiaron del calcio adicional fueron aquellas con ingesta de calcio sustancialmente por debajo del promedio, que no eran obesas, y quienes no recibieron estrógenos, un pequeño subgrupo que no fue analizado por separado.

Estas mujeres pueden, en realidad, haber sido las responsables de la observada disminución del 12% en el riesgo de fracturas de cadera, y de aproximadamente el 30% de la reducción encontrada en las participantes adherentes al tratamiento. Es imposible decirlo con certeza.

Problemas similares acosan al estudio de cáncer de colon. Aquí el umbral para el beneficio del calcio no se conoce con certeza, y si las mujeres en el WHI lo habían alcanzado en promedio, no es claro. Sin embargo, una ingesta de 500- 00 mg/ día más alta que el promedio nacional podría predecirse alcanzar alguno, si no todos, los beneficios anticipados. Entonces, aquí también, no hubo un grupo control de ingesta de calcio necesario para apoyar la hipótesis. Hoy, los datos que apoyan el papel protector de la vitamina D en el cáncer de colon son, si algo, más precisos que los del calcio. Pero el WHI no encontró efectos de la vitamina D, ¿o sí? Cuando el WHI se diseñó, 400 UI/día de vitamina D se consideraron muy suficientes. Sabemos ahora que esto no es correcto. La cantidad diaria consumida de todas las fuentes (la mayoría síntesis cutánea en adultos jóvenes) necesita ser del orden de los 4.000 UI para mantener lo que se considera como óptimos valores de 25(OH)D [Heaney RP. J. Steroid Biochem Mol Biol 2005], aun para prevención de fracturas, donde los datos de eficacia fueron claros, 400 UI/día.

No es suficiente para hacer una diferencia perceptible [Bischoff-Ferrari HA, et al. JAMA 2005]. Así, los niveles de intervención del WHI fueron muy bajos.

¿Pero esto significa que el WHI falló en encontrar efectos de la vitamina D? Al contrario. Los autores analizaron el riesgo de incidencia de cáncer colorectal por niveles basales de 25(OH)D y encontraron un aumento significante de 2.5 veces en el riesgo de cáncer en los del cuartil más bajo para 25(OH)D, en contraste con los del más alto.

Más aún, hubo una tendencia significativa para disminución del riesgo en cuanto la 25(OH)D aumenta. Incidentemente, es interesante anotar que la cantidad de vitamina D oral que se necesita para mover una mujer del percentil 25 al percentil 75 en el WHI puede mostrar ser de cerca de 1.600 UI/dia, o cuatro veces la dosis diseñada y por encima de seis veces la dosis alcanzada, afectando la adherencia al tratamiento.

En resumen, el WHI no probó nada acerca del calcio y la vitamina D y si algo, provee datos para dar recomendaciones actuales. Si nuestros pacientes están en duda acerca de algo de esto, deben ser tranquilizados.

Robert P. Heaney, MD
John A. Creighton University Professor
Creighton University
Osteoporosis Research Center
Omaha, NE