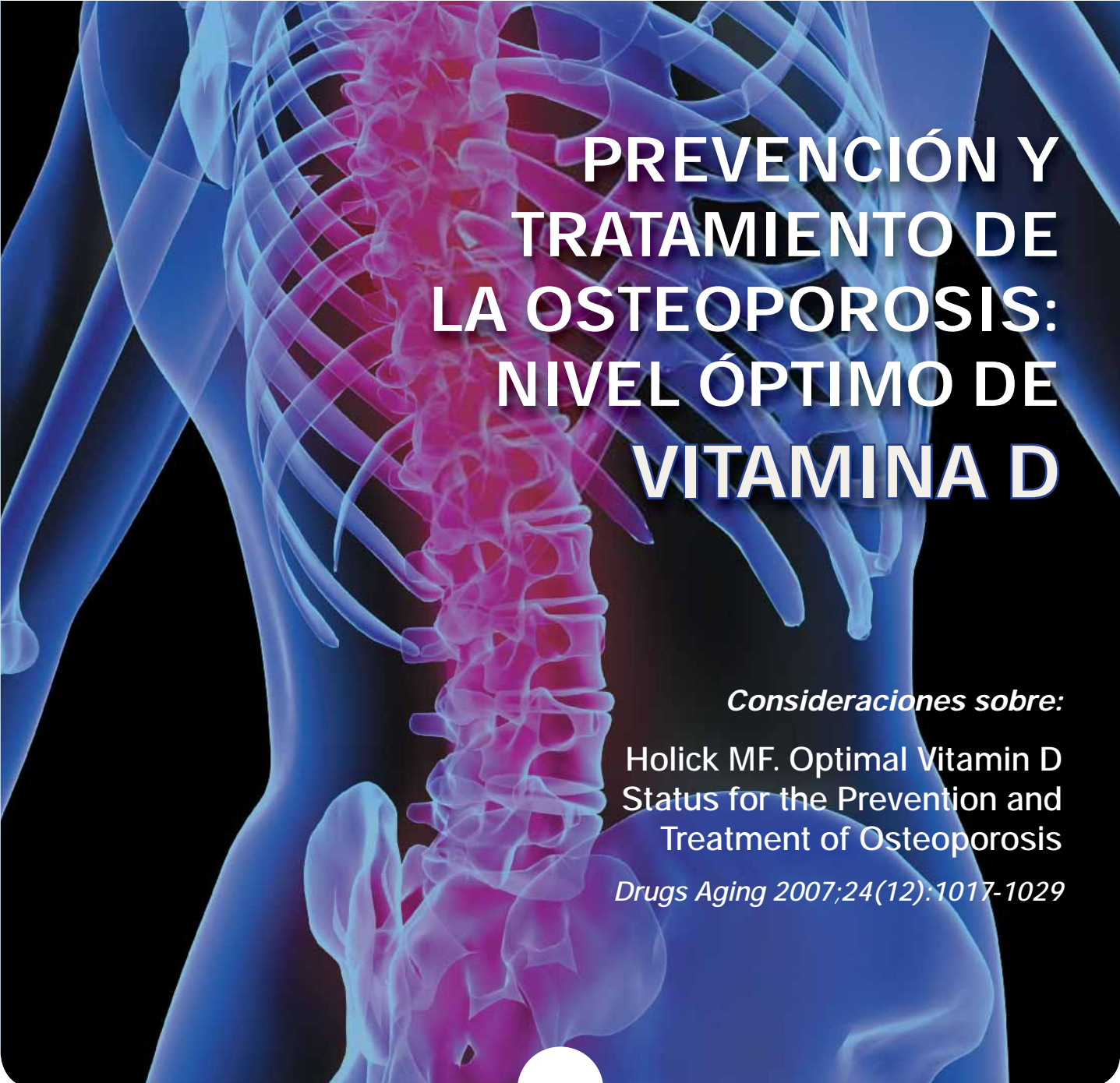




CORE PAPER®



PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS: NIVEL ÓPTIMO DE VITAMINA D

Consideraciones sobre:

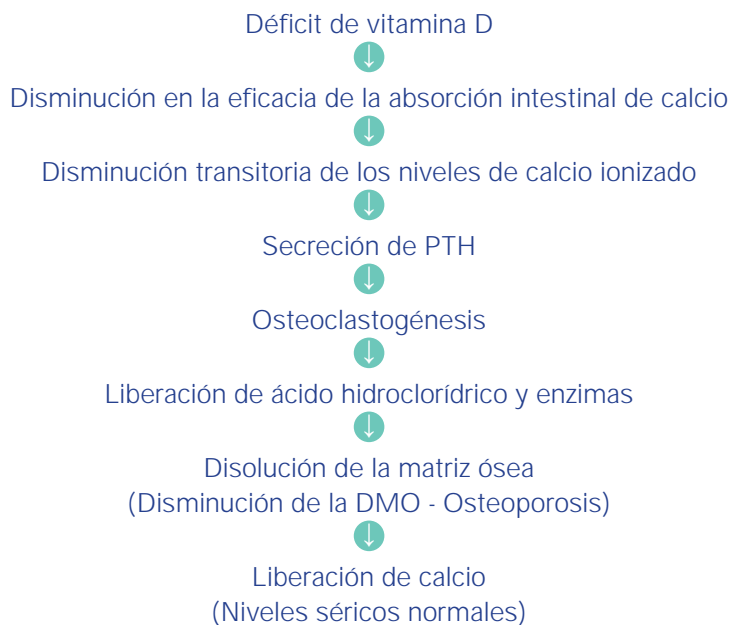
Holick MF. Optimal Vitamin D
Status for the Prevention and
Treatment of Osteoporosis

Drugs Aging 2007;24(12):1017-1029



Tal y como han demostrado numerosos estudios¹⁻³, la prevalencia del déficit de vitamina D es muy elevada entre las mujeres postmenopáusicas, especialmente entre aquéllas que padecen osteoporosis y tienen historia de fracturas. Algo lógico si tenemos en cuenta que:

1. Los adultos de edad media y avanzada tienen un mayor riesgo de déficit de vitamina D debido a⁴:
 - disminución de la síntesis de vitamina D relacionada con la edad,
 - consumo de dietas pobres en esta vitamina,
 - exposición al sol inadecuada.
2. La vitamina D es esencial para el desarrollo y el mantenimiento de la salud ósea; su déficit causa y agrava la osteoporosis⁵:



3. El empeoramiento de la osteoporosis incrementa considerablemente el riesgo de fracturas⁶.



DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA D

La vitamina D llega al organismo en dos formas ligeramente diferentes:

- **Vitamina D₃ (colecalfiferol)**. Se forma de manera natural en la piel y en la grasa del pescado. De manera industrial, se obtiene por irradiación del 7-dehidrocolesterol extraído de la lanolina. Es la forma de vitamina D utilizada en Europa en los preparados farmacéuticos y los suplementos alimentarios.

El déficit de vitamina D es muy frecuente en las pacientes con osteoporosis

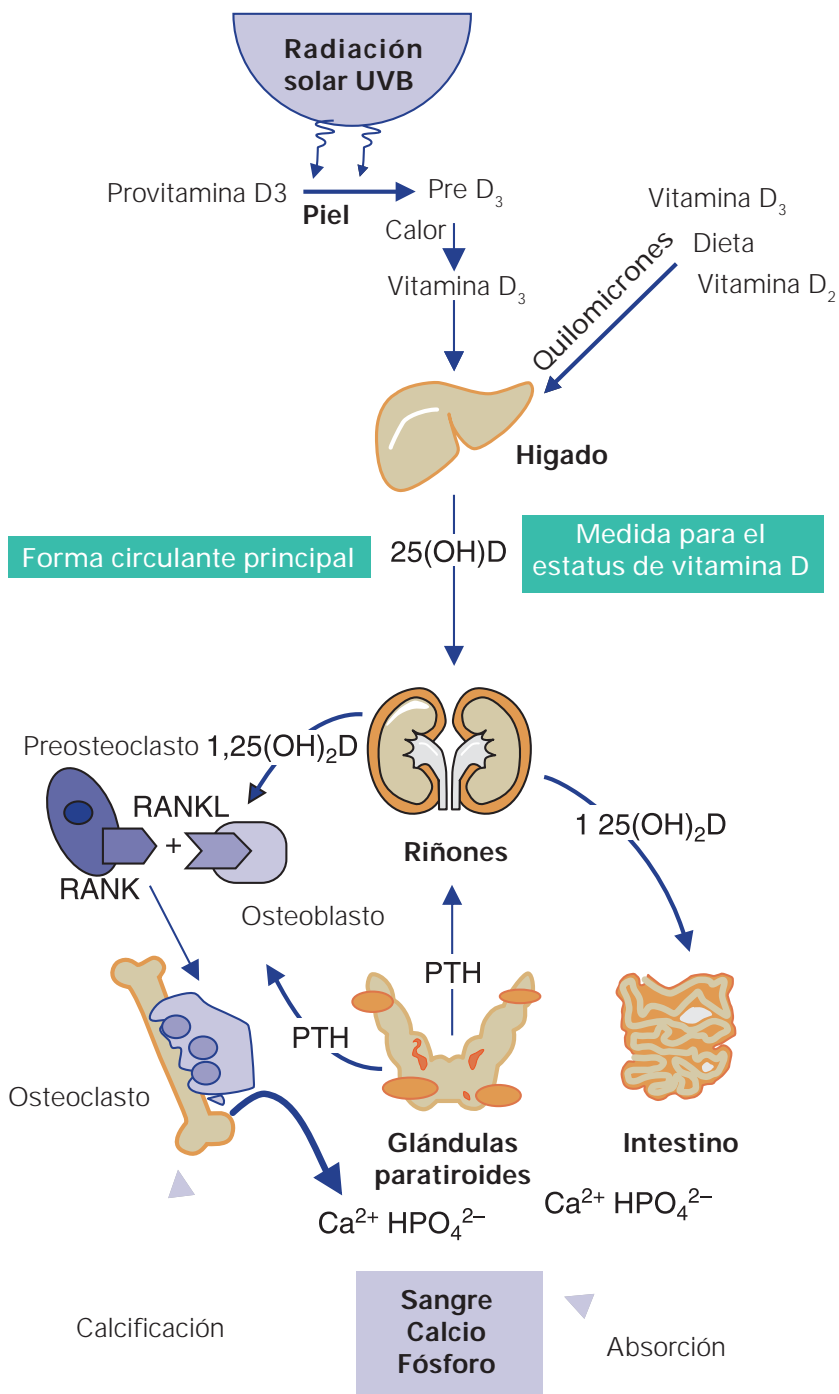


Figura 1.
Ciclo de la vitamina D



- **Vitamina D₂ (ergocalciferol)**. Se obtiene por irradiación del ergosterol. Es la forma utilizada en EE.UU. en los preparados farmacéuticos y algunos alimentos reforzados.

Ambas formas, colecalciferol y ergocalciferol, se transforman en la forma activa de la vitamina D, 1,25(OH)₂D (calcitriol), y son igual de eficaces para mantener el estado adecuado de vitamina D.

La determinación en sangre de la forma activa, calcitriol, no es valorable para establecer el estatus de la vitamina D de un individuo con función renal normal, ya que en casos de déficit de vitamina D, se desarrolla un hiperparatiroidismo secundario que estimula su producción renal.

La mejor medida del estado de vitamina D es el nivel sérico de 25(OH)D (calcifediol)⁷, por ello, en los últimos 30 años se han desarrollado diferentes pruebas para su determinación:

- **Determinación de 25(OH)D (calcifediol) total**. Radioinmunoanálisis (RIA) y análisis de fijación competitiva a proteínas, utilizando como fijador la proteína de unión de la vitamina D. Estas pruebas actualmente están en entredicho debido a que sus resultados varían de un laboratorio a otro y, con frecuencia, dan valores de 25(OH)D (calcifediol) superiores a los reales debido a que no discriminan entre 25(OH)D (calcifediol) y otros metabolitos hidroxilados de la vitamina D⁸.
- **Determinación de 25(OH)D₂ y 25(OH)D₃**. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y Cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (LCMS).

Tradicionalmente, se han considerado **cifras normales de 25(OH)D (calcifediol)** 25-137,5 nmol/l o 10-55 ng/ml. Sin embargo, estas cifras, fijadas a partir de los resultados obtenidos al analizar la sangre de cientos de adultos considerados sanos, se revelan para la mayoría de los expertos demasiado bajas, y corresponden, en realidad, a situaciones deficitarias de vitamina D⁹.

Basados en numerosos estudios, los **criterios más actuales definen el estatus de vitamina D**, según los niveles séricos de 25(OH)D (calcifediol), como sigue⁸⁻¹²:

- **Suficiencia**: >75 nmol/l o 30 ng/ml.
- **Insuficiencia**: 52,5-72,5 nmol/l o 21-29 ng/ml.
- **Déficit**: <50 nmol/l o <20 ng/ml.

La HPLC y la LCMS son el patrón oro para la cuantificación de 25(OH)D₂ y 25(OH)D₃

El déficit y la insuficiencia de vitamina D son extremadamente frecuentes



NIVELES SÉRICOS DE 25(OH)D (CALCIFEDIOL)

<50 nmol/l <20 ng/ml	52,5-72,5 nmol/l 21-29 ng/ml	>75 nmol/l 30 ng/ml
DÉFICIT	INSUFICIENCIA	SUFICIENCIA

ESTATUS DE LA VITAMINA D

Tabla 1.

Relación de los niveles séricos de 25(OH)D (calcifediol) con el estatus de la vitamina D

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE VITAMINA D

La causa principal de déficit de vitamina D es la **inadecuada exposición al sol**. Otras causas de déficit de vitamina D son:

- La **edad**. Con el incremento de la edad se reduce la cantidad de 7-dehidrocolesterol en la piel, y por tanto la producción de vitamina D. A los 20 años se produce aproximadamente cuatro veces más vitamina D que a los 70¹³.
- Las **alteraciones en la absorción intestinal** de la vitamina D (síndromes de malabsorción intestinal y tratamientos con colestiramina).
- La **obesidad**. Reduce la biodisponibilidad de la vitamina D, al ser ésta secuestrada por la grasa.
- Los **tratamientos con antiepilépticos, corticosteroides y rifampicina** aceleran el metabolismo de 25(OH)D (calcifediol) y 1,25(OH)₂D (calcitriol).

Todos los individuos, especialmente los pacientes con osteoporosis, deberían aportar diariamente al organismo 1.000-1.200 mg de calcio y 800-1.000 UI de vitamina D₃.

Fuentes de vitamina D:

- **La exposición al sol**. La exposición al sol de los brazos y las piernas o las manos, la cara y los brazos, dos o tres veces a la semana durante 5-15 minutos, según la pigmentación de la piel, entre las 10:00 y las 15:00 durante la primavera, el verano y el otoño, generalmente es suficiente para mantener un estatus adecuado de vitamina D⁵.

Necesidades diarias de vitamina D₃: 1.000 UI¹⁴



La exposición a radiación UVB en cabinas de bronceado puede ser igual de eficaz⁵.

- **Los alimentos naturales.** Muy pocos alimentos naturales contienen vitamina D, entre ellos: salmón, caballa, aceite de hígado de bacalao, setas irradiadas y yema de huevo.
- **Los alimentos reforzados.** Alimentos naturales a los que se añaden suplementos de vitamina D: leches, zumos, yogures, quesos y cereales.
- **Los suplementos farmacéuticos.** Imprescindibles para lograr el aporte necesario de vitamina D en los casos de déficit que, como hemos señalado, son muy frecuentes entre las pacientes postmenopáusicas con osteoporosis.

El suplemento de vitamina D puede administrarse diaria, semanal, mensual o anualmente, en forma D₂ o D₃, pero siempre con equivalencia a 1.000 UI diarias de vitamina D₃.

Es un hecho probado que la administración de 50.000 UI de vitamina D (D₂ en EE.UU., D₃ en Europa) una vez a la semana durante 8 semanas corrige el déficit de vitamina D¹¹.

FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	Dosis	FORMA DE VITAMINA D
Diaria ³²	800-1.000 UI	Vitamina D ₃
Dos veces al mes ⁷	50.000 UI	Vitamina D ₂
Cada cuatro meses ²⁰	100.000 UI	Vitamina D ₃
Una vez al año ²¹	300.000 UI	Vitamina D ₃

Tabla 2.

Pautas de administración de vitamina D que se han mostrado eficaces para mantener el estatus apropiado de vitamina D



VITAMINA D Y CALCIO EN LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS

La función principal de la vitamina D es **mantener los niveles de calcio sérico dentro de un rango fisiológicamente aceptable** para el mantenimiento de la función neuromuscular, la transducción y una amplia variedad de procesos metabólicos. Sin vitamina D, se absorbe únicamente el 10-15% del calcio de la dieta²; con niveles suficientes de vitamina D, se absorbe el 30-40%. Y si la dieta es pobre en calcio, aumenta la secreción de hormona paratiroidea (PTH), que a su vez incrementa la producción renal de 1,25(OH)₂D (calcitriol), de manera que la absorción de calcio a nivel intestinal puede alcanzar niveles del 50-80%.

Mantener niveles adecuados de vitamina D y calcio resulta esencial en la prevención de fracturas. Además de disminuir la DMO, el déficit de vitamina D se ha asociado también con debilidad muscular proximal y con un incremento del riesgo de inestabilidad (riesgo de tambalearse)¹⁵.

Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados controlados que implicaban a 1.237 individuos reveló que los suplementos de vitamina D reducen el riesgo de caídas en un 22%¹⁶.

A continuación, presentamos los resultados de algunos de los estudios en los que se ha observado que el **aporte de vitamina D reduce el riesgo de fractura**:

- Reducción del riesgo de fractura de cadera (del 51%) y no vertebral (del 32%) en mujeres mayores que tomaban 1.200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D₃ diarios¹⁷.
- Reducción del riesgo de fractura no vertebral (en un 58%) en hombres y mujeres mayores de 65 años que recibían suplementos diarios de 500 mg de calcio y 700 UI de vitamina D₃ (se calculó que la dieta les aportaba 600 mg de calcio y 100 UI de vitamina D diarios)¹⁸.
- Reducción del riesgo de fractura del 15% en hombres y mujeres mayores que vivían en una residencia y a los que se daba cada día 1.000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D₃¹⁹.
- Reducción del riesgo de fractura de cadera del 26% (grupo de estudio de 9.294 pacientes) y de fractura no vertebral del 23% (grupo de 9.820 pacientes) con suplementos diarios de 700-800 UI de vitamina D₃. Dosis de 400 UI mostraron un beneficio muy ligero²⁰.
- Reducción del riesgo de fractura de cadera, muñeca/antebrazo o vertebral de un 33% con la administración de 100.000 UI de vitamina D₃ cada 4 meses (≈ 833 UI diarias)²¹.

La corrección del déficit de vitamina D incrementa la DMO hasta en un 30-50%¹¹

El 95% de las fracturas de cadera se asocian a caídas

Los suplementos de vitamina D y calcio reducen el riesgo de fracturas



- Reducción del riesgo de fractura del 25% con la administración i.m. de 150.000-300.000 UI al año de vitamina D₃²².

También se han publicado algunos estudios en los que no se ha observado diferencia significativa en el riesgo de fractura entre las mujeres que recibían suplementos de vitamina D y las que no los recibían²³⁻²⁵, pero su validez es dudosa ya que:

1. La adherencia al tratamiento fue inferior al 60%. Un subanálisis del estudio de 7 años reveló que las mujeres que habían tomado el calcio y la vitamina D durante al menos el 80% del tiempo del seguimiento habían experimentado una reducción del riesgo de fractura de cadera del 29%, lo que resultó estadísticamente significativo.
2. No se tuvo en cuenta la ingesta global de calcio y vitamina D. En ese mismo estudio de 7 años, el 64% de las mujeres del grupo placebo recibía diariamente no menos de 800 mg de calcio y el 42%, no menos de 400 UI de vitamina D.

► CONCLUSIONES

El aporte adecuado de vitamina D y calcio es esencial para reducir el riesgo de osteoporosis y fracturas. El nivel sérico de 25(OH)D debe mantenerse >75 nmol/l.

Es razonable el tratamiento empírico del déficit de vitamina D en pacientes con osteoporosis mediante la administración diaria de 800-1.000 UI de vitamina D3.

La suficiencia de vitamina D mejora la fuerza muscular y disminuye el riesgo de caídas al tiempo que reduce los niveles de PTH circulante, y por tanto la osteoclastogénesis.

El tratamiento con vitamina D de la osteomalacia normaliza el producto fosfocálcico y da lugar a una rápida mineralización del osteoide.

La corrección del déficit de vitamina D mejora la función muscular, resuelve el dolor e incrementa la densidad ósea.



Bibliografía

1. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, et al. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review. *QJM* 2005;98:667-76.
2. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
3. Beard MK, Lips P, Holick MF, et al. Vitamin D inadequacy is prevalent among postmenopausal osteoporotic women. *Climacteric* 2005;8 Suppl. 2:199-200.
4. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77.
5. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: ASBMR, 2006:106-14.
6. Boonen S, Bischoff-Ferrari A, Cooper C, 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.
7. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency pandemic and its health consequences. *Am J Clin Nutr* In press.
8. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3152-7.
9. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status (editorial). *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
10. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22 (2):142-6.
11. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-6.
12. Chapuy MC, Preziosi P, Maaner M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-43.
13. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;II (8671):1104-5.
14. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-10.
15. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:87-92.
16. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
17. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
18. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. 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.
19. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 370-8.
20. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.



21. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469-75.
22. Heikinheima RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992;51:105-10.
23. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomized controlled trial of supplementation with calcium and cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;330:1003-6.
24. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low trauma fractures in elderly people (Randomized Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
25. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354(7):669-83.



AMPOLLA ROMPIBLE

Hidroferol gotas (10 ml) y (20 ml). COMPOSICIÓN: (cada ml, 25 gotas, contiene): Calcifediol (DCI), 0,1mg. Excipientes: Glicerol tricaprilato/caprato, alfa-tocoferol acetato, c.s.p. 1 ml. **INDICACIONES:** Osteopenias consecuentes a hepatopatías. Osteomalacia. Síndrome de malabsorción de la vitamina D. Tetania raquítoгена. Espasmofilia. Hipoparatiroidismo. Hipofosfatemia familiar. **POSOLÓGIA:** Adultos: 5-50 gotas (1.200 - 12.000 UI de Calcifediol) al día o más, según las indicaciones. Niños: Raquitismos carenciales con hipocalcemia: 1-4 gotas al día (240-960 UI de Calcifediol), según los signos clínicos y biológicos. Niños y lactantes: Raquitismos resistentes: hasta 100 gotas al día (24.000 UI de Calcifediol) en administración progresiva en función de los resultados y con vigilancia de la calcemia, calciuria y fosforemia. **Hidroferol (10 ampollas bebibles). COMPOSICIÓN:** Calcifediol (DCI), 0,266 mg. Excipientes: Glicerol tricaprilato/caprato, alfa-tocoferol acetato, c.s.p. 1,5 ml. **INDICACIONES:** Raquitismos consecuentes a hepatopatías. Tetania raquítoгена que no responde al tratamiento con vitamina D. Hipoparatiroidismo vitamina D resistente. Hipofosfatemia familiar. Osteomalacia vitamina D resistente. Síndrome de malabsorción de la vitamina D3. Osteodistrofia renal. **POSOLÓGIA:** (salvo criterio facultativo): Osteomalacia: 1-2 ampollas diarias. Raquitismos carenciales: 1 ampolla en días alternos, hasta concluir el envase. Raquitismos resistentes: 1 ampolla diaria o alterna, en periodos de hasta 2 a 4 meses, vigilando la calcemia. Osteodistrofia renal sometida a hemodiálisis: 1 ampolla cada 4 días, hasta la terminación del envase. Hipoparatiroidismo: 1 ampolla en días alternos. Osteodistrofia por anticonvulsivantes: 1 ampolla cad 5-6 días. **Hidroferol Choque (1 ampolla bebible). COMPOSICION** (cada ampolla contiene): Calcifediol (DCI), 3mg. Excipientes: Glicerol tricaprilato/caprato, alfa-tocoferol acetato, c.s.p. 1,5 ml. Ver Hidroferol, 10 ampollas bebibles. **POSOLÓGIA:** (salvo criterio facultativo): Osteomalacia: 1 ampolla diaria o alterna, vigilando la calcemia. Raquitismos carenciales: 1 ampolla cada 2-3 meses. Raquitismos resistentes: 1 ampolla cada 20-30 días. **ADVERTENCIAS:** Advertencia sobre excipientes: Por contener glicerol tricaprilato/caprato como excipiente, este medicamento puede causar diarrea. **NORMAS PARA SU CORRECTA ADMINISTRACIÓN:** Siempre por vía oral, sólo o en una cucharada de leche o zumo. No es conveniente administrarlo en el biberón, pues por su consistencia oleosa podría quedar adherido a las paredes. **CONTRAINDICACIONES:** Hidroferol está contraindicado si aparecen signos de hipervitaminosis, con aumento excesivo de la calcemia. **PRECAUCIONES:** Debe vigilarse periódicamente la calcemia y calciuria, para evitar el riesgo de sobredosificación. **INCOMPATIBILIDADES:** No se han descrito. **INTERACCIONES:** La terapia con metabolitos de la vitamina D3 presenta interacciones con barbitúricos e hidantoínas, que obligan a ajustar la dosis. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Los efectos secundarios que pueden aparecer por administración de HIDROFEROL son debidos a sobredosificación o susceptibilidad individual, éstos pueden ser hipertensión, elevación del calcio sérico y aumento del nitrógeno no proteico, calcificación metastásica: aunque estos signos más graves de hipervitaminosis sólo aparecen por sobredosificación. **INTOXICACIÓN Y TRATAMIENTO:** A altas dosis o por administración durante largos periodos de tiempo pueden aparecer signos de hipervitaminosis D, que ceden suspendiendo el tratamiento. Si apareciesen los signos de sobredosificación, deben administrarse cantidades superiores de líquido y electrolitos. El paciente deberá mantener una dieta pobre en calcio y evitar la exposición a la luz. En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al servicio de información Toxicológica. Teléfono 915 620 420. **PRESENTACION Y P.V.P.** (I.V.A. incluido): HIDROFEROL GOTAS 10ml.: 3,78€ HIDROFEROL GOTAS 20 ml.: 6,88€ HIDROFEROL 10 Ampollas bebibles: 9,07€ HIDROFEROL CHOQUE 1 Ampolla bebible: 9,85€.



HIDROFEROL[®]

CALCIFEDIOL / 25-OH-D3

la forma
más sencilla
de prevenir y
tratar la pérdida
de masa ósea

(XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX)

