

LA VITAMINA D₃ Y EL HUESO

La administración de vitamina D, junto con calcio, se acepta como una de las acciones básicas en la estrategia preventiva para el mantenimiento de la salud ósea y para reducir el riesgo de fractura. Pero aún subsisten controversias, no del todo dilucidadas, en relación a la vitamina D, en lo que respecta al tipo de metabolito, dosis, niveles óptimos en sangre y poblaciones susceptibles de tratar con esta vitamina. La principal acción de la vitamina D es aumentar la absorción a nivel intestinal de calcio y fósforo a través de su metabolito activo 1,25 dihidroxivitamina D₃, además de facilitar el mantenimiento de la función neuromuscular y del remodelado óseo¹. La disminución de esta vitamina lleva a un aumento compensatorio de hormona paratiroidea (PTH), que puede facilitar un balance cálcico negativo y así favorecer la osteoporosis.

Se va conociendo que una elevada proporción de pacientes con osteoporosis, posmenopáusicas, tienen inadecuados niveles séricos de 25 hidroxivitamina D₃ (25OHD), adquieren por vía solar poca vitamina D₃, ingieren cantidades bajas de esta vitamina y no toman adecuadamente los suplementos de calcio y vitamina D. Es posible que a esta escasa adherencia contribuyan las múltiples terapias y comprimidos que los pacientes mayores tienen que seguir. Incluso en pacientes con fractura de cadera, en los que esta suplementación es prescrita hospitalariamente, tras su alta la persistencia era notablemente baja².

Es importante en estos pacientes mantener una ingesta de vitamina D y unos niveles séricos adecuados de 25OHD. La prevalencia de niveles considerados de deficiencia, de 25OHD (inferiores a 30 ng/ml) se ha descrito que puede alcanzar al 50% de los pacientes osteoporóticos, el 36% de poblaciones de sujetos mayores sanos y probablemente más elevada en ancianos que viven en instituciones³⁻⁵. Otra causa que podría en los ancianos coadyuvar en la génesis de niveles más bajos de vitamina D, sería el disponer de una epidermis más adelgazada, que contenga menos 7 dehidrocolesterol, necesario para la generación de esta vitamina por efecto de la acción de rayos ultravioleta (UV)⁶. Habría que recordar que las fuentes nutricionales de vitamina D son limitadas, y que el organismo se provee de vitamina D fundamentalmente a través de las radiaciones UV solares, por ello en los ancianos que requieren y no toman suplementos, su disponibilidad será intermitente, siendo especialmente bajos los niveles de 25OHD durante el invierno⁷. En el ser humano, la fuente más importante de vitamina D es la fotosensibilización del 7-dehidrocolesterol de la epidermis a previtamina D₃ por la acción de los rayos UV (UVB, 290-315 nm). Basta con tener una exposición de cerca del 5% de la superficie corporal (cara, cuello y manos) durante 5 minutos, de dos a tres veces por semana, hacia el mediodía en el verano, para que el organismo se provea de una síntesis cutánea de aproximadamente 430 UI/diarias de vitamina D, que vienen a satisfacer la ingesta recomendada diaria de vitamina D en los jóvenes adultos⁸. Con esta breve exposición a luz solar parece disminuirse además significativamente el riesgo de tumores cutáneos. Una vez formada, la previtamina D₃ sufre una isomerización térmica a vitamina D₃. Por tanto, la efectividad de la síntesis cutánea de vitamina D₃ va a depender de varios factores, entre ellos de la cantidad de radiaciones UVB solar, de la latitud de la zona geográfica y de la hora del día, además, claro está, de la melanina de la piel que pueda absorber esta radiación UVB. Hasta la fecha no se ha descrito intoxicación de vitamina D por exceso de exposición solar, y tan sólo en ingestas orales de cantidades que superan las 10.000 UI/diarias⁹.

Los niveles de 25OHD constituyen la determinación metabólica más importante de la vitamina D₃, que se correlacionan bien con su producción cutánea. El problema existente radica en que los valores de normalidad de la mayoría de los laboratorios, no discriminan adecuadamente la deficiencia o insuficiencia. En algunos trabajos estos niveles se sugieren en 20 ng/ml, pero siempre aceptando que éstos deben ser aquellos que no induzcan una elevación de PTH sérica¹⁰.

En relación con la dosis de vitamina D y la pérdida ósea y fracturas se han publicado diversos estudios. En 1991 aparecieron los trabajos de Dawson-Hughes et al¹¹ realizados en 249 mujeres postmenopáusicas que fueron randomizadas a recibir vitamina D (400 UI/diarias) o placebo, observando que la masa ósea disminuía a nivel de la columna durante el invierno en el último grupo. Un año después aparecieron los trabajos de Chapuy et al¹², con la dosis de 800 UI de vitamina D y 1,2 g de calcio frente a placebo, en un grupo de 3.270 mujeres de edad mayor, observando además de un aumento de la masa ósea (2,7% a nivel de cadera), una disminución significativa de la tasa de fractura en el grupo tratado con vitamina D. En contraste, recientemente han aparecido los resultados del estudio RECORD¹³ realizado en 5.292 pacientes de ambos sexos, con historia de fractura osteoporótica, tratados con 800 UI diarias de vitamina D y 1 g de calcio diarios, no siendo el tratamiento con vitamina D más efectivo que el administrar placebo en la prevención de fracturas secundarias. Sin embargo, los diferentes resultados encontrados en este estudio pueden estar en función de la menor edad de los pacientes, su menor fragilidad, su baja adherencia encontrada y que los niveles de 25OHD que se obtuvieron fueron también inferiores a los descritos en otras publicaciones.

Un metaanálisis reciente, en el que se analizan 7 publicaciones (ensayos randomizados controlados placebo), y que recogía 9.820 sujetos mayores (edad media 79 años), con dosis de 800 UI/diarias en 5 y de 400 UI/diarias de vitamina D en otros dos, confirmó que la dosis mayor era capaz de reducir el riesgo de fractura de cadera (y otras fracturas no vertebrales) en aproximadamente un 25% en sujetos ancianos, mientras que la dosis de 400 UI/diarias no se asoció a ningún beneficio antifractura, al cabo de un período de tratamiento que oscilaba de 12 a 60 meses¹⁴. Es más, está claro que si la exposición solar es limitada en función del tiempo, vestimenta y/o la ingesta de calcio limitada, las dosis de vitamina D deben ser de 800 UI. Otro estudio importante es el del *Women Health Initiative*, que demuestra que el seguimiento al cabo de 7 años de mujeres mayores de 60 años con suplementos de calcio y vitamina D es positivo (reducción del 29% de la incidencia de nuevas fracturas de cadera) y no tiene este efecto en mujeres de menor edad¹⁵.

Los datos de la literatura apuntan a que la administración de calcio solo, sin vitamina D, no es particularmente beneficioso en lo que al riesgo de fracturas se refiere^{16,17}. Una revisión reciente de Cochrane señala que no hay evidencia de que dosis elevadas de vitamina D (700-800 UI/diarias) sin acompañarse de calcio oral sean eficaces¹⁸. Frente a esto, Trivedi et al 2003¹⁹, en un ensayo randomizado, encontraron que la administración cada 4 meses de 800 UI/diarias de vitamina D₃, fue capaz al cabo de 5 años, en sujetos de 65-85 años, de reducir en un 30% el riesgo de fractura osteoporótica.

Pero la vitamina D actúa también reduciendo el riesgo de caída, que a su vez supone un factor conocido de fractura para la población anciana en particular. Un reciente metaanálisis que incluye 5 ensayos randomizados, concluye que en la población mayor la ad-

ministración de vitamina D redujo el riesgo de caídas en un 22%²⁰. A pesar de esta elevada prevalencia de la deficiencia de vitamina D en mujeres osteoporóticas con fracturas de cadera, no todas tienen una elevación de los niveles séricos de PTH como respuesta homeostática del balance cálcico a la hipovitaminosis D. En el estudio NoNoF cerca de la mitad de las pacientes de edad avanzada con hipovitaminosis D (30 nmol/l) reclutadas en una clínica geriátrica tuvieron un hipoparatiroidismo funcional²¹. En comparación con los pacientes que desarrollan hiperparatiroidismo secundario, estas pacientes tuvieron una muy discreta reducción del calcio sérico y una disminución marcada de los niveles de 1,25(OH)₂D₃. Ello podría implicar las diferencias de respuesta encontradas en algunas pacientes con fractura de cadera, a pesar de una adecuada suplementación en vitamina D y calcio, y la ausencia de un remodelado óseo incrementado secundariamente a hiperparatiroidismo secundario, que conduciría a pérdida ósea preferente a nivel de cadera y a un exceso de fracturas extracapsulares frente a las intracapsulares.

Con todos estos datos, ¿cuál sería pues la cantidad de vitamina D que debería estimarse necesaria que debe ingerir un sujeto en la prevención de la pérdida ósea y/o fracturas? Para ello, lo primero ha sido definir los niveles óptimos de 25OHD séricos asociados con una adecuada supresión de las concentraciones circulantes de PTH, y que a su vez tengan máxima absorción de calcio e induzcan una elevada densidad mineral ósea. Dawson Hughes B et al²², sobre la base de datos de cerca de 100 laboratorios, han cifrado estos valores de 25 OHD entre 75 y 80 nmol/l para la supresión de PTH²³. Estos niveles circulantes supresores de 25OHD, también han sido corroborados en estudios en los que, con niveles de 86,5 nmol/l, la absorción intestinal alcanzada era un 65% mayor que la que se obtenía con 50 nmol/l. También en el estudio NHANES III niveles séricos de 25OHD de entre 90 y 100 nmol/l se correlacionaron positivamente con la densidad mineral ósea de cadera total²⁴. Por último, como hemos comentado anteriormente, los estudios con fractura como objetivo primordial han señalado que los suplementos que consiguen elevar y mantener los niveles de 25OHD en el rango superior (71 a 99 nmol/l) son en los que una reducción significativa de la tasa de fractura se han descrito. Para alcanzar estos niveles óptimos medios de 75 nmol/ de 25OHD, se requieren de 800 a 1.000 UI diarias de vitamina D, lo que es especialmente importante en poblaciones de alto riesgo²⁵.

Aunque hemos reseñado primordialmente los efectos del fármaco vitamina D (colecalfiferol) sobre la masa ósea y las fracturas osteoporóticas, también están disponibles análogos hidroxilados de esta vitamina con una experiencia limitada en el campo óseo. En este número Larrosa et al²⁶ realizan un interesante estudio para conocer las dosis y el tiempo necesario con la administración de calcidiol para normalizar los niveles séricos de 25OHD y de PTH en pacientes afectos de diversas enfermedades del aparato locomotor, y posteriormente, de la eficacia del colecalfiferol y el calcidiol en mantener niveles adecuados de 25OHD durante 12 meses de tratamiento con estos fármacos. En relación con las fracturas vertebrales, al igual que con la vitamina D₃, ni con la vitamina D₂ (ergocalciferol), calcitriol, ni con el alfalcidol, administrados solos o con calcio, no se han descrito ensayos clínicos controlados con reducción de su riesgo. En cambio, la administración de vitamina D₃, al igual que la vitamina D₂ y con el calcidiol, asociados a calcio —se han revisado 7 ensayos randomizados controlados— sí se ha descrito una disminución del 19 y del 13% del riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales¹⁸. En un metaanálisis en el que se revisan 25 ensayos randomizados con vitamina D, la reducción de fracturas vertebrales encontrada fue del 37%²⁷. Sin embargo, los autores del trabajo

critican la debilidad metodológica de la mayoría de los trabajos incluidos.

En resumen, la deficiencia de vitamina D requiere la valoración de las cifras séricas de 25OHD de acuerdo con los nuevos criterios, al igual que las dosis terapéuticas deben ajustarse a los niveles recomendados para suprimir el hiperparatiroidismo secundario, favorecer la máxima absorción intestinal de calcio y el adecuado mantenimiento de la masa ósea y la prevención de fracturas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hawkins F, Martínez Díaz Guerra G. Enfermedades de la glándula paratiroides. En: Farreras-Rozman C, editor. Medicina Interna. Madrid: Elsevier; 2000. p. 2090-100.
2. Segal E, Zinnman H, Raz B, Tamir A, Ish Shalom S. Adherence to vitamin D supplementation in elderly patients after hip fracture. *JAGS*. 2002;52:474-5.
3. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2001;86:1212-21.
4. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JR, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal north American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2005;3215-24.
5. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*. 1998;338:777-83.
6. Thieden E, Phipps PA, Sandby-Moller J, Wulf HC. Sun exposure, sun protection and vitamin D. *Arch Dermatol*. 2005;141:967-73.
7. Epstein S. The problem of low levels of vitamin D and Osteoporosis: Use of combination therapy with alendronic acid and colecalfiferol. *Drugs Aging*. 2006;23:617-25.
8. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intake. Dietary Reference Intakes. Calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington DC: National Academy Press; 1997.
9. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, Chen TC, Holm IA, Kolodny JM, et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med*. 1992;326:1173-7.
10. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Banderia C, Freese E. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50:640-6.
11. 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;327:1637-40.
12. 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.
13. 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 fracture in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1621-8.
14. Bischoff-Ferrary HA, Willer WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:2257-64.
15. 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.
16. 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.

17. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. JCEM. 2007; January 30. On line.
18. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post menopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005;3:CD000227.
19. Trivedi DP, Doll R, Kahaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fracture and mortality in men and women living in the community: a randomised double blind controlled trial. BMJ. 2003;326:469-73.
20. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willer WC, Stachelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta analysis. JAMA. 2004;291:1999-2006.
21. Sahota O, Gaynor K, Harwood R, Hosking DJ. Hypovitaminosis D and «functional hypoparathyroidism»— the NoNoF (Nottingham Neck of Femur) study. Age Ageing. 2001;30:467-72.
22. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies with the reference range for serum 25 hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutr. 2001;22:142-6.
23. Dawson Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Mesnier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporosis Int. 2005;16:713-6.
24. Bischoff Ferrari HA, Dietrich T, Orav J, Dawson Hughes B. Positive association between 25 hydroxyvitamin D levels and bone mineral density: a population based study of younger and older adults. Am J Med. 2004;116:634-9.
25. Dawson Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips F, Meunier PJ, Vieth R. Vitamin D round table. En: Buckhard P, Dawson Hughs B, Heaney RP, editors. Nutritional aspects of osteoporosis. 2nd ed. San Diego: Elsevier; 2004. p. 263-70.
26. Larrosa M, Casado E, Gómez A, Moreno M, Berlanga E, Galisteo C, et al. Colecalciferol o calcidiol. Qué metabolito utilizar en el déficit de vitamina D. REEMO. 2007;16:
27. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, et al. meta analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in post menopausal women. Endocr Rev. 2002; 23:560-9.

FEDERICO HAWKINS CARRANZA
Director de REEMO

