

VITAMIN D DEFICIENCY IN ADULTS: CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS AND TREATMENT

An adequate supply of vitamin D, either from exposure to sunlight or from the diet, is essential to develop and maintain a healthy mineralized skeleton. Several recent studies have reported that the prevalence of vitamin D deficiency is increasing and has spread across distinct age groups and global regions to reach epidemic proportions. Several risk factors for this deficiency, mainly inadequate sunlight exposure, have been identified. An important recent observation is that low dietary calcium intake may increase turnover of vitamin D metabolites, thereby aggravating vitamin D deficiency. Vitamin D plays a well-known role in calcium homeostasis and maintenance of bone health. Vitamin D deficiency causes secondary hyperparathyroidism, high bone turnover, bone loss and mineralization defects, which can lead to osteoporosis and, if the deficiency is severe and prolonged, cause osteomalacia. In addition, recent research has characterized the importance of vitamin D in neuromuscular function and how vitamin D deficiency may relate to functional alterations and the risk of falls in the elderly. Studies of the role of vitamin D in the inhibition of cell proliferation and immunomodulation have associated chronic vitamin D deficiency with various malignancies. Definition of strict diagnostic criteria for vitamin D deficiency is hampered by the lack of a clear consensus on normal levels of the parameter used to evaluate vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D. Instead of taking the extreme limit of clinical osteomalacia as a reference point, it has been proposed that the normal value below which alterations in bone metabolism begin to appear should be used. Prevention is feasible through exposure to UV light, food fortification and supplements. Vitamin D supplementation decreases serum parathyroid hormone concentrations and bone turnover, increases bone mineral density and reduces hip fractures.

Key words: Vitamin D deficiency. Osteomalacia. Secondary hyperparathyroidism.

Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento

M. MARAZUELA

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Princesa. Universidad Autónoma. Madrid. España.

Para mantener un esqueleto sano y mineralizado es de importancia crítica tener una fuente adecuada de vitamina D, que puede conseguirse mediante la exposición solar o la dieta. Estudios recientes han observado un aumento de la prevalencia del déficit de vitamina D que se ha extendido a distintos grupos de edad y diferentes regiones, y ha alcanzado proporciones epidémicas. Se han identificado distintos factores de riesgo para su desarrollo, entre los que destaca la exposición solar inadecuada. Se ha demostrado, recientemente, que la ingesta de calcio es importante en el desarrollo del déficit de vitamina D, ya que puede aumentar el metabolismo de la vitamina D y agravar el cuadro. La vitamina D tiene un papel bien conocido en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y la salud ósea. Su déficit provoca hiperparatiroidismo secundario, recambio óseo acelerado, pérdida de hueso y/o alteraciones de la mineralización que conducen a un cuadro de osteoporosis o, bien si se trata de un déficit de larga duración y gravedad, a un cuadro de osteomalacia. Asimismo, estudios recientes han demostrado la importancia de la vitamina D en la función neuromuscular, y su déficit se ha relacionado con alteraciones funcionales y riesgo de caídas en ancianos. También se ha relacionado con la vitamina D la inhibición de la proliferación celular y la inmunomodulación y su déficit crónico se ha asociado con determinados tumores. Es complejo establecer criterios estrictos de déficit de vitamina D, ya que no existe un claro consenso sobre los valores normales del parámetro que se utiliza para valoración de los valores de vitamina D: la 25-hidroxi-vitamina D. Así, se propugna no utilizar el límite por debajo del que aparece osteomalacia clínica como punto de referencia, sino definir como el valor normal por debajo del que se empiezan a producir alteraciones en el metabolismo óseo. La prevención del déficit es posible mediante la exposición a luz ultravioleta, la fortificación de los alimentos y la utilización de suplementos. Los suplementos de vitamina D producen un descenso de concentraciones de la parathormona, disminuyen el remodelamiento óseo, aumentan la densidad mineral ósea y son capaces de disminuir el riesgo de fracturas.

Palabras clave: Déficit vitamina D. Osteomalacia. Hiperparatiroidismo secundario.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D en el ser humano aumenta fundamentalmente la absorción de calcio y fósforo para mineralizar el esqueleto. En el déficit de vitamina D, la matriz ósea recién formada no se mineraliza adecuadamente y se producen enfermedades óseas¹. Recientemente, se ha observado un incremento significativo en la prevalencia del déficit de vitamina D tanto en adolescentes como en

Correspondencia: Dra. M. Marazuela.
Hospital de la Princesa. Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: mmazuela.hlpr@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 31-1-2005; aceptado para su publicación el 7-2-2005.

adultos y, sobre todo, en ancianos. En este trabajo revisaremos la prevalencia del déficit de vitamina D en el adulto, sus consecuencias, su prevención y su tratamiento.

FISIOLOGÍA DE LA VITAMINA D

Síntesis cutánea

La forma endógena de la vitamina D, colecalciferol (vitamina D₃), se sintetiza en la piel a partir del precursor 7-dehidrocolesterol por acción de los rayos ultravioleta (UV). La absorción dependerá de la estación del año y la latitud. La radiación UV es absorbida por el cristal, la ropa, los pigmentos cutáneos y los protectores solares que interfieren con la síntesis de vitamina D.

Fuentes dietéticas

Son fundamentalmente los pescados grasos (arenque, bacalao), sobre todo sus hígados, y en menor cantidad huevos y productos lácteos. La vitamina D puede suplementarse con determinados alimentos, como la leche o los cereales.

Metabolización

La vitamina D requiere ser metabolizada para adquirir su forma activa. Para ello es transportada al hígado, donde se hidroxila a 25-hidroxi-vitamina D (25[OH]D), o calcifediol. Los valores de calcifediol no están estrechamente regulados y dependen del aporte dietético y/o la síntesis endógena de vitamina D; por ello es el parámetro que mejor estima los depósitos de vitamina D. El calcifediol tiene actividad sobre hueso e intestino, pero su potencia es el 1% de su hormona final. El hígado tiene la capacidad de inactivar el calcifediol a través del sistema P-450, que puede activarse por el alcohol o fármacos como barbitúricos y fenitoína².

El paso final de la activación ocurre en el túbulo renal, donde tras una nueva hidroxilación se produce la 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25[OH]₂D) o calcitriol, que es el metabolito más potente. Este último paso está bajo un control estricto por parte del calcio, el fósforo, la parathormona (PTH) y el propio calcitriol. La fracción de conversión de vitamina D a calcitriol es mucho mayor en estados de déficit de vitamina D.

Cambios del metabolismo de la vitamina D con la edad

La eficiencia de la producción de la vitamina D por la piel disminuye con la edad. Tanto la absorción intestinal como la hidroxilación hepática son adecuadas; sin embargo, la actividad de la 1- α -hidroxilasa renal suele disminuir con la edad de forma paralela al descenso de la función renal³.

Acciones de la vitamina D

La 1,25(OH)₂D se une al receptor para vitamina D (VDR) situada en el núcleo celular y regula la transcripción génica⁴. Su principal acción biológica es estimular el transporte activo de calcio y de fósforo a través del intestino. La vitamina D regula también la función del osteoblasto, y de forma permisiva permite tanto la activación del osteoclasto como la reabsorción ósea inducida por la PTH. Asimismo, la vitamina D estimula la diferenciación celular y la función inmunológica en general. Esta actividad inmunomoduladora explicaría por qué el calcitriol puede ser sintetizado por macrófagos y aumenta su producción en enfermedades granulomatosas como sarcoidosis y tuberculosis. Es importante que los valores de 25(OH)D sean normales para dar sustrato a la 1- α -hidroxilasa extrarrenal presente en otros tejidos para producir 1,25(OH)₂D.

PATOGENIA DE LAS COMPLICACIONES POR DÉFICIT DE VITAMINA D

Patogenia de la osteopatía

El defecto en la acción intestinal de la vitamina D produce hipocalcemia, lo que conduce a un hiperparatiroidismo (HP) secundario para mantener la calcemia, que a su vez agrava la hipofosfatemia. El aumento de PTH suele asociarse a osteoporosis con pérdida de hueso de predominio cortical, y en menor grado el hueso trabecular⁵. Si el déficit de vitamina D es grave, las concentraciones de calcio y fósforo del líquido extracelular son muy bajas, lo que impide la mineralización normal de la matriz orgánica del hueso recién formado y del cartílago de crecimiento. Esto se traduce en raquitismo en niños y en osteomalacia en los lugares de remodelamiento óseo en adultos².

Patogenia de la miopatía

No se conoce bien el mecanismo de producción de la miopatía. Aunque existen receptores para la vitamina D en la célula muscular, probablemente el aumento de PTH, la hipofosfatemia y los bajos valores de calcitriol contribuyen a la miopatía de forma similar que en el HP primario⁶.

DEFINICIÓN DEL DÉFICIT DE VITAMINA D

No existe un consenso para distinguir los estados de deficiencia y de suficiencia de vitamina D. Se utilizan habitualmente los valores séricos de 25(OH)D como método de medida. Los rangos de referencia para la 25(OH)D se han basado en estudios poblacionales, por lo que varían según distintas situaciones que pueden afectar tanto a la ingesta oral de vitamina D como a la exposición solar⁷⁻¹¹. Una opción alternativa es basar los niveles de vitamina D en parámetros de salud,

TABLA 1. Estadios del déficit de vitamina D

Valores de vitamina D	25-OH-vitamina D sérica		↑ PTH %
	(ng/ml)	(nmol/l)	
Deseable	> 40	> 100	0
Leve insuficiencia	< 20	< 50	< 15
Insuficiencia	< 15	< 37,5	15-30
Deficiencia grave	< 5-8	< 12,5-20	> 30

por debajo de los cuales aparecen efectos adversos del metabolismo fosfocálcico. Así, deberían definirse concentraciones de 25(OH)D por debajo de las que la PTH comienza a ascender y se produce hiperparatiroidismo secundario o por encima de las cuales el tratamiento con vitamina D disminuye la PTH. Basándose en estos criterios se ha clasificado el déficit de la vitamina D en grados, déficit leve si los valores de 25(OH)D son inferiores a 50 nmol/l (20 ng/ml), que se asocia a PTH discretamente elevada y pequeños aumentos del remodelamiento óseo. Cuando la 25(OH)D es inferior a 37,5 nmol/l (10 ng/ml) se puede hablar de déficit moderado de vitamina D. Cuando el déficit es grave, los valores de 25(OH)D están por debajo de 12,5 nmol/l (5 ng/ml), la PTH está aumentada más de un 30% y hay un defecto en la mineralización que puede conducir a osteomalacia franca (tabla 1)^{8,11}.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE DÉFICIT DE VITAMINA D

El factor más importante para el diagnóstico es tener en cuenta la posibilidad del déficit de vitamina D en la población de riesgo. Se debe contestar a las siguientes preguntas:

1. ¿El estilo de vida o la situación clínica de mi paciente le ponen en riesgo para déficit de vitamina D o aporte limitado de calcio?
2. ¿Tiene mi paciente síntomas atribuibles a osteomalacia?

Osteopatía por déficit de vitamina D

Clínica

Es importante tener sospecha clínica de osteomalacia ya que los síntomas suelen ser inespecíficos. La osteomalacia suele cursar con dolor sordo, que se agrava con la actividad y al cargar pesos. Suele ser más pronunciado en la columna inferior, la pelvis y las extremidades inferiores, y suele atribuirse a "reumatismo", "fibrositis" o incluso "neurosis"¹².

En la osteomalacia aparece una debilidad muscular característica de tipo proximal que puede asociarse a hipotonía¹³. Es típico que tengan dificultades para subir y bajar escaleras o al levantarse de una silla sin utilizar los brazos. En déficit menos graves de vitamina D puede haber disminución de fuerza muscular, caídas e invalidez. Es muy frecuente el déficit de vitamina D entre pacientes con dolor osteoarticular no específico;

así, en una serie amplia de pacientes con síntomas osteoarticulares difusos, hasta un 93% tenía déficit de vitamina D y, de ellos, un 28% eran graves¹⁴.

Existen pocos datos epidemiológicos que relacionen el déficit leve de vitamina D como predictor de fracturas osteoporóticas. En general, la pérdida prolongada de vitamina D parece estar relacionada con el aumento de fracturas de cadera, y el HP secundario es el principal mecanismo patogénico¹⁵. En estadios avanzados de osteomalacia pueden aparecer fracturas tras un traumatismo mínimo o inexistente, que típicamente afectan a las costillas, las vértebras, las ramas pubianas y los huesos largos. Raras veces pueden aparecer, en la osteomalacia avanzada, deformidades esqueléticas, sobre todo en la pelvis y el tórax, que son secundarias a la compresión del osteoide no mineralizado.

Marcadores del metabolismo fosfocálcico

Los valores de calcio y fósforo suelen ser normales hasta estadios avanzados de osteomalacia, y la excreción de calcio es baja y la de fosfatos, elevada. Los valores de PTH están relativamente altos para la concentración de calcio y se correlacionan con los valores de 25(OH)D¹⁶.

Asimismo, se ha demostrado, en pacientes con déficit de vitamina D, un aumento en los marcadores tanto de reabsorción (excreción de hidroxiprolina urinaria) como de formación ósea (fosfatasa alcalina, osteocalcina) característicos de remodelamiento óseo acelerado y pérdida de hueso.

Histología ósea

El diagnóstico de la osteomalacia precisa la biopsia del hueso previamente marcado con tetraciclinas, para determinar la tasa de mineralización. Se han descrito 3 estadios de osteopatía por hipovitaminosis D¹. En un primer estadio, el cuadro histológico es indistinguible del de HP primario. En el segundo estadio, hay un aumento de la superficie y el grosor del osteoide, y se ven las marcas de depósito de las tetraciclinas con distancia reducida entre ellas. En el último estadio de osteomalacia franca hay un aumento del grosor del osteoide, sin bandas de tetraciclinas, lo que impide medir la tasa de aposición mineral. Los estudios realizados sobre biopsias de pacientes con fractura de cadera muestran resultados muy variables con una incidencia de osteomalacia de entre el 2 y el 10%¹⁷, debido probablemente a que no se ha realizado marcaje previo con tetraciclinas.

Densitometría ósea

En el déficit de vitamina D puede aparecer osteopenia, pero los cambios son no específicos y son comunes a otros procesos. Debido a la asociación con el hiperparatiroidismo, hay un mayor descenso en el hueso cortical que en el trabecular¹⁷. Se ha observado una correlación positiva entre los valores séricos de 25(OH)D y la densidad mineral ósea (DMO) de la cadera.

Hallazgos radiológicos

La mayoría de las veces las radiografías son normales. El hallazgo radiológico más común es la reducción de la densidad esquelética. En raras ocasiones pueden aparecer cambios debidos al HP secundario, como es la reabsorción subperióstica de las falanges^{1,5}.

El hallazgo clásico de la osteomalacia es la aparición de zonas de Looser o pseudofracturas, que son líneas radiolucientes delgadas que cruzan los márgenes del hueso. Son típicamente bilaterales y simétricas, y pueden evolucionar a fracturas completas. Los lugares más frecuentes en los que aparecen incluyen los márgenes de la escápula, las costillas inferiores, las ramas pubianas y el cuello femoral. La aparición de pseudofracturas múltiples, bilaterales y simétricas se ha denominado *síndrome de Milkman*. La patogenia de las zonas de Looser no se conoce, y podrían representar fracturas de estrés no reparadas adecuadamente o bien ser secundarias a la erosión mecánica de la pulsación arterial procedente de las arterias vecinas.

Otras consecuencias del déficit de vitamina D

Debido al papel de la vitamina D en la disminución del crecimiento celular y la inducción de diferenciación celular se ha asociado el déficit de vitamina D con determinados tumores, sobre todo de colon y mama^{18,19}. Esto explicaría por qué la disminución de exposición solar a latitudes altas se asocia con determinados tumores. Se ha encontrado, asimismo, de forma repetida, una correlación negativa entre la exposición solar y varias formas de cáncer²⁰. Además, se ha probado en el tratamiento con vitamina D en algunos tumores, sobre todo linfomas y otras enfermedades que afectan a la diferenciación celular, como la psoriasis²¹.

La vitamina D también puede influir en la función inmunológica, y su déficit se ha asociado con alteraciones en la función macrofágica y con un aumento de las infecciones en los niños con raquitismo²¹. Asimismo, se ha asociado con el desarrollo de diabetes tipo 1 y de esclerosis múltiple.

El estatus de la vitamina D ejerce una influencia sobre la secreción de insulina. Así, el déficit de vitamina D disminuye la respuesta de insulina a la sobrecarga de glucosa, y el tratamiento con esta vitamina puede mejorar la tolerancia a la glucosa y la función de la célula beta²². La vitamina D parece modular el sistema renina-angiotensina; así, su déficit produce una mayor incidencia de hipertensión arterial.

ENTIDADES CLÍNICAS ASOCIADAS AL DÉFICIT DE VITAMINA D

Las entidades asociadas a déficit de vitamina D se exponen en la tabla 2.

TABLA 2. Entidades clínicas asociadas al déficit de vitamina D

Déficit de ingesta o absorción
Escasa ingesta
Inadecuada exposición solar
Malabsorción
Gastrectomía
Enfermedades intestinales
Defectos en la 25-hidroxilación
Cirrosis biliar y hepática
Fármacos: anticonvulsiantes y tuberculoestáticos
Defectos en la 1- α -25 hidroxilación
Insuficiencia renal grave
Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo
Raquitismo resistente a la vitamina D tipo I
Raquitismo hipofosfatémico
Osteomalacia inducida por tumores
Fallos en la respuesta al calcitriol
Raquitismo vitamina D resistente tipo II

Déficit de exposición solar o de ingesta

Puede aparecer déficit de vitamina D si se alteran las condiciones normales de su síntesis como en el caso de:

- Falta de exposición directa a la luz. Las personas con mayor riesgo son las que no se mueven libremente, las que están encamadas o cuya movilidad está muy disminuida, como los lactantes y los ancianos. También es importante la superficie cutánea, ya que hay más posibilidad de déficit si se usan ropas tradicionales que cubren todo el cuerpo y la cara.

- Estación del año y latitud. Durante el invierno en latitudes del norte la mayoría de la radiación UV es absorbida por la atmósfera, por lo que esta vitamina no se sintetiza en países del norte de Europa y Estados Unidos, entre los meses de octubre y marzo²³. La contaminación atmosférica en las ciudades puede sobrealimentarse a esta alteración.

- Pigmentación cutánea. La melanina compite con el precursor de la vitamina D₃, por ello es más frecuente su déficit en razas asiáticas y africanas. Así, se ha encontrado déficit grave en el 27% de los niños asiáticos que vivían en el Reino Unido; las concentraciones de vitamina D se correlacionan con la ingesta de suplementos.

- El uso de filtros solares puede limitar la producción de vitamina D₃ hasta en un 97,5%²⁴. El déficit es más frecuente en pacientes con cáncer u otras enfermedades cutáneas que no deben exponerse al sol.

- Ancianos. El déficit de síntesis cutánea y de hidroxilación renal que aparecen con la edad suelen producir déficit de vitamina D incluso en ancianos sanos y ambulant²⁵.

Cuando la exposición solar no es adecuada, debe haber una compensación con la dieta. Como el consumo habitual de pescados grasos, que son la principal fuente de vitamina D₃, es bajo, para mantener los niveles de vitamina D en rango normal es necesario consumir alimentos suplementados. Así, en Estados Unidos, tanto la suplementación de la leche con vitamina D (400 U/l) como el uso generalizado de suple-

mentos multivitamínicos hacen que la ingesta de vitamina D sea muy superior a la de Europa, y el déficit mucho menos frecuente¹. El consumo de alimentos ricos en fitatos, entre los que destaca el chapati (harina de trigo integral elaborada sin levadura), dificulta la absorción intestinal del calcio y empeora el HP secundario.

Malabsorción

Pueden aparecer alteraciones en el metabolismo de la vitamina D y el calcio, que conducen a un déficit de vitamina D en las enfermedades intestinal, hepática y pancreática. Los cuadros malabsortivos son la causa más común de déficit de vitamina D grave en la raza caucásica. Se ha asociado con enfermedad celíaca, enteritis, síndrome de asa ciega, gastrectomía, sobre todo con el Billroth II, y cirugía de derivación intestinal utilizada en el tratamiento de la obesidad mórbida. Tanto el déficit de absorción de vitamina D como el de calcio contribuyen al desarrollo de alteraciones óseas. Suelen presentarse como osteopenia y, en casos avanzados, como osteomalacia.

Defectos en la 25-hidroxilación

– Cirrosis biliar y hepática. La obstrucción biliar y las enfermedades parenquimatosas hepáticas pueden disminuir la síntesis de 25(OH)D e interferir en sus acciones²⁷.

– Fármacos. Los anticonvulsivos, como el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina, así como los tuberculostáticos, como la rifampicina y la isoniazida, pueden inducir el sistema del citocromo P-450 e inducir el catabolismo de la vitamina D.

Defectos en la 1- α -hidroxilación renal

– Insuficiencia renal grave. La consecuencia más frecuente es la osteítis fibrosa quística, como consecuencia del hiperparatiroidismo secundario. Rara vez puede aparecer osteomalacia²⁸.

– Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo. Suele cursar con hipocalcemia y calcitriol bajo o normal-bajo. Rara vez puede aparecer osteomalacia.

– Raquitismo vitamina D resistente tipo I. Es un error del metabolismo de herencia autosómica recesiva, por deficiencia de 1- α -hidroxilasa renal. Los pacientes desarrollan raquitismo el primer año de vida.

– Raquitismo hipofosfatémico. En general, es familiar, con transmisión ligada al cromosoma X. Se debe a una alteración en la absorción del fosfato por el túbulo proximal y el tubo digestivo, acompañada de producción de calcitriol alterada.

– Osteomalacia inducida por tumores. En una gran variedad de neoplasias benignas y malignas puede aparecer pérdida renal de fosfato y osteomalacia, que desaparecen tras extirpar o irradiar estos tumores. Las lesiones suelen ser de origen mesenquimal, como hemangiomas o sarcomas. Tienen síntomas típicos de osteomalacia. De forma característica, el fósforo y el calcitriol están bajos.

Fallos en la respuesta al calcitriol

El raquitismo resistente a la vitamina D tipo II se debe a una resistencia de los órganos diana a la vitamina D que puede ser esporádica o familiar.

OTROS FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR SOBRE EL DÉFICIT DE VITAMINA D

– Dietas bajas en calcio. Aumentan la PTH y, de forma secundaria, incrementan la 1,25(OH)₂D²⁹; estos valores elevados de 1,25(OH)₂D por mecanismos de retroalimentación negativa pueden aumentar el catabolismo de la 25(OH)D, lo que puede agravar el déficit de vitamina D. Por el contrario, una alta ingesta de calcio suprime la PTH, lo que disminuye la síntesis de 1,25(OH)₂D y puede tener un efecto “ahorrador” de vitamina D.

– Función renal. Suele reducirse con la edad, lo que produce una disminución en la formación de 1,25(OH)₂D, lo que disminuye la absorción de calcio y, por consiguiente, aumenta la PTH, hecho que suele correlacionarse con la edad²⁹.

– Déficit de estrógenos. Los estrógenos parecen suprimir el hiperparatiroidismo secundario que se asocia al déficit de vitamina D.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE VITAMINA D

Formas de tratamiento

Requerimientos de vitamina D

En las guías más recientes editadas en 1997, la ingesta adecuada de vitamina D se ha definido en 200 U/día en adultos hasta 50 años, 400 U/día en adultos de 50 a 70 años y 600 U/día en adultos de más de 70 años (tabla 3)^{2,30}. No obstante, algunos expertos creen que estas guías infravaloran las necesidades para la salud del hueso y recomiendan ingestas más elevadas, con dosis diarias de 1.000 U al día en personas mayores de 1 año².

Papel de la radiación ultravioleta en el tratamiento del déficit de vitamina D

La exposición solar es la fuente de vitamina D más eficaz, y se precisa, aproximadamente, una exposición de 10 min de brazos y cabeza (no protegidos) 3 veces

TABLA 3. Recomendaciones de ingesta de vitamina D

	RDA 1997	2003 informales	Límite superior seguro
0-1 año	200	—	1.000
1-50 años	200	1.000	2.000
51-70 años	400	1.000	2.000
> 70 años	600	1.000	2.000
Lactancia y embarazo	200	1.000	2.000

Resultados en unidades internacionales (U).

TABLA 4. Preparados para el tratamiento del déficit de vitamina D

Compuesto		Preparado en España	Dosis	Tiempo
Ergocalciferol	Vitamina D ₂	–	50.000 U/2 días	1-3 meses
Colecalciferol	Vitamina D ₃	Combinados*	400-800 U/día	1-3 meses
Calcifediol	25(OH)D ₃	Hidroferol	20-50 µg/día	2-6 semanas
Calcitriol	1,25(OH) ₂ D ₃		0,25-1 µg/día	2-5 días
Ampollas (266 mg/16.000 U)				
Gotas (1 gota = 4 mg; 4 mg = 240 U)				
Ampolla “choque”: 3 mg (180.000 U)				
Preparados de calcifediol comercializados en España				
Hidroferol (calcifediol)				
Preparados combinados* vitamina D ₃ + calcio comercializados en España				
	Colecalciferol o vitamina D ₃ (U)		Calcio (mg)	
Calcium-Sandoz forte D	400		600	
Ibercal D	400		500	
Ideos	400		500	
Natecal D	400		600	
OsteoMerck	800		1.200	
Ostine	400		500	

*25[OH]D: 25-hidroxi-vitamina D.

a la semana para prevenir el déficit de vitamina D. Estudios realizados tanto con luz natural como con tubos de radiación UV suspendidos del techo, realizados en centros geriátricos, o bien tras la administración de luz UV artificial, demuestran mejoría de los valores de 25(OH)D, los marcadores bioquímicos óseos y/o el riesgo de fractura³¹.

La radiación UV es potencialmente útil en casos de alteración de la absorción intestinal, como pancreatitis, fibrosis quística y enfermedad de Crohn.

Tratamiento habitual del déficit de vitamina D

La dosis recomendada en los déficit nutricionales graves oscila entre 1.000 y 2.000 U de vitamina D₃ al día, durante las primeras 4 a 6 semanas, o bien utilizar dosis de carga de 50.000 U/día durante 7 días y luego continuar con dosis de mantenimiento. En la osteomalacia se precisan dosis altas durante 6-12 meses. Asimismo, se deben utilizar dosis altas de forma prolongada en pacientes con gastrectomía y malabsorción (tabla 4).

La terapia de mantenimiento suele hacerse con vitamina D₃, aproximadamente 800 U al día, lo que puede hacerse utilizando un preparado multivitamínico. Hay que tener en cuenta que, aunque el etiquetado de estos preparados dice que contienen 400 U, la mayoría de las compañías ponen de 1,5 a 2 veces la dosis para evitar la posible degradación que puede aparecer durante el almacenamiento, con lo que suelen contener unas 800 U.

Como la vitamina D se almacena en la grasa, se puede administrar por vía oral inyectada de forma mensual o incluso cada 6 a 12 meses³². Esta vía de administración tiene la ventaja de un mejor seguimiento, sobre

todo en ancianos independientes y/o institucionalizados. No obstante, la experiencia con esta pauta de administración de vitamina D es todavía limitada.

Otros preparados

El calcifediol es útil sobre todo en enfermedades hepáticas. Tiene un inicio de acción más rápido y una duración de 2 a 3 semanas, ligeramente inferior que la de la vitamina D.

El calcitriol tiene un rápido inicio de acción y una vida media de unas 6 h. Se asocia con una alta incidencia de hipercalcemia, y se debe llevar a cabo un seguimiento estrecho de los pacientes. Es útil sobre todo en la insuficiencia renal.

Efectos del tratamiento con vitamina D

– Efectos sobre los síntomas. En casos de osteomalacia hay una respuesta rápida de los síntomas y los signos, como dolor óseo, debilidad muscular y pseudo-fracturas.

– Efectos sobre la 25(OH)D en suero y la 1,25(OH)₂D. Hay que considerar que la vida media de la 25(OH)D es larga, por lo que es necesario un mínimo de 3 a 6 meses de tratamiento para su valoración. Se ha demostrado un aumento en la 25(OH)D tras suplementos orales de vitamina D, y no se han observado grandes diferencias entre dosis de 400 a 800 U/día, lo que demuestra que el margen terapéutico es amplio³³. Se ha observado, asimismo, un aumento de la 1,25(OH)₂D sólo cuando los valores de partida de 25(OH)D estaban bajos³³.

– Efectos en la función paratiroidea. La PTH sérica disminuye entre un 10 y un 20% tras los suplementos

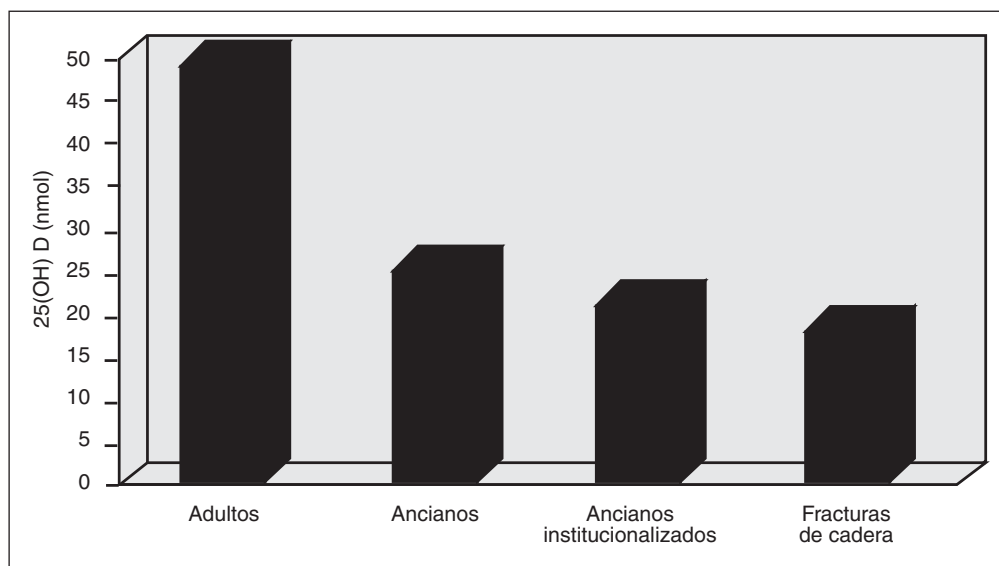


Fig. 1. Valores de 25-hidroxi-vitamina D (25[OH]D) en 250 adultos sanos, 74 ancianos independientes, 142 ancianos institucionalizados y 125 pacientes con fracturas de cadera recogidos durante el año¹⁶.

de vitamina D, según el grado previo de deficiencia de vitamina D.

- Efecto en el remodelamiento óseo. El tratamiento disminuye los marcadores de reabsorción y aumenta los de formación. La combinación de vitamina D y calcio tiene un mayor efecto que la vitamina D sola³⁴.

- Efectos en la DMO. Los suplementos de vitamina D pueden aumentar la DMO en varias regiones del esqueleto incluyendo la columna lumbar y el cuello femoral³⁵. El aumento parece ser mayor en el hueso cortical que en el trabecular. El mecanismo se debe tanto al aumento de la mineralización como a la disminución de la función paratiroidea¹. El aumento de la DMO aparece, sobre todo, en el primer año de tratamiento. El efecto es superior cuando el tratamiento se combina con calcio.

- Efectos en la fuerza muscular. Suplementos de vitamina D pueden mejorar la función física y las pruebas isométricas³⁶. No obstante, los resultados del tratamiento con vitamina D sobre la fuerza muscular son controvertidos³⁷.

- Efectos en el riesgo de fracturas. Los resultados respecto a la disminución de fracturas sólo pueden analizarse tras 2 años o más de tratamiento. En un metaanálisis reciente sobre prevención de fracturas se ha encontrado un efecto significativo del tratamiento con vitamina D en la reducción de fracturas vertebrales y una tendencia a la reducción de fracturas no vertebrales. Este efecto parece mediado por la mejoría de la DMO³⁸.

Efectos colaterales y riesgos

Las dosis recomendadas de 400 a 800 U/día son seguras y prácticamente no tienen efectos colaterales. La tolerancia es bastante alta, ya que la conversión a 1,25(OH)₂D está bajo un control estricto. Tampoco se

han visto alteraciones con dosis altas administradas cada 6 a 12 meses, aunque podrían no ser tan seguras como las dosis bajas³². Hay que tener cuidado si se administra en forma de inyección intramuscular en pacientes en tratamiento anticoagulante o con aspirina.

Dosis muy altas administradas de forma diaria o semanal (> 10.000 U/día) pueden provocar intoxicación por vitamina D. Esto se demostró tras la Segunda Guerra mundial, cuando se realizó una suplementación excesiva en la leche (> 2.000 U/l), lo que provocó intoxicaciones graves en niños, y originó la suspensión de la suplementación en Europa. El cuadro clínico de intoxicación se caracteriza por aumento de la reabsorción ósea, pérdida ósea, hipercalcemia, hipercalcemia, calcificaciones tisulares y alteración de la función renal³⁸. En la actualidad, el límite para la ingesta es de 1.000 U hasta 1 año, y 2.000 U, en mayores de esa edad (tabla 3).

ASPECTOS DE SALUD PÚBLICA

Grupos de riesgo de desarrollar déficit de vitamina D

El déficit de vitamina D varía mucho según las poblaciones analizadas, entre el 0 y el 14% en adultos sanos; el 20 y el 40% en ancianos independientes, y hasta el 80% en ancianos institucionalizados. Las tasas de prevalencia más altas se observan en ancianos que viven en residencias, hospitalizados y con fracturas de cadera⁵ (fig. 1).

Las medidas de salud pública deben dirigirse a personas o grupos que acumulan factores de riesgo; entre ellos, los más importantes son:

1. Pacientes hospitalizados (déficit moderado de vitamina D en el 57% y déficit grave en el 22%).
2. Ancianos que viven en residencias.

3. Pacientes con inmovilización prolongada.
4. Pacientes con cáncer u otras enfermedades cutáneas que no deben exponerse al sol.
5. Pacientes con malabsorción gastrointestinal, como gastrectomía, intolerancia al gluten o intolerancia a la lactosa; suelen tener baja ingesta de calcio y vitamina D.
6. Mujeres embarazadas, ya que el déficit materno de vitamina D es un factor de riesgo para el raquitismo infantil. Es más frecuente en inmigrantes con pigmentación oscura.

En todos estos grupos de riesgo, además de suplementos de vitamina D, deben administrarse suplementos de calcio. Además de estos grupos de riesgo para déficit grave, se ha observado que personas sin factores de riesgo tienen un riesgo elevado de desarrollar déficit de carácter leve, por ello algunos expertos recomiendan suplementar a toda la población³⁹.

Estrategias de prevención

Puede suplementarse con una dosis diaria de 400-800 U/día, en general en forma de preparado multivitamínico. El suplemento semanal o mensual oral, por ejemplo la administración de 100.000 U vía oral cada 4 meses, es un método sencillo, útil y seguro. Estos suplementos deben darse con 1.200 mg de calcio elemento como suplemento.

La suplementación de la leche (vitamina D₃, 400 U/l) es una alternativa útil, ya que contiene unas 100 U de vitamina D por taza.

Coste-efectividad de estas estrategias

El coste-efectividad en la prevención de fracturas dependerá de la eficacia del tratamiento, así como el coste y el riesgo de fractura, fundamentalmente de cadera. El gasto por cada fractura ahorrada con tratamiento de vitamina D, si se utiliza un grupo seleccionado, por ejemplo ancianos con un índice de masa corporal inferior a 20 kg/m² que viven en residencias, es coste-eficaz. Un estudio comparativo demostró que el tratamiento con calcio y vitamina D era más coste-eficaz en la prevención de fracturas de cadera que el tratamiento hormonal sustitutivo, las tiazidas o los bifosfonatos⁴⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parfitt AM. Vitamin D and the pathogenesis of rickets and osteomalacia. Vitamin D. San Diego: Academic Press. 1997;56: 939-56.
2. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. Curr Opin Endocrinol Diabetes. 2002;9:87-98.
3. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. J Clin Invest. 1985;76: 1536-40.

4. Ozur K, Sone, T, Pike JW. The genomic mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. J Bone Miner Res. 1991;6: 1021-7.
5. Reichel, H, Koeffler, HP, Norman, AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. N Engl J Med. 1989;320:980-2.
6. Kristoffersson A, Bostrom A, Soderberg T. Muscle strength is improved after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. Br J Surg. 1992;79:165-8.
7. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int. 1997;7:439-43.
8. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev. 2001;22:477-501.
9. Allain TJ, Dhesi J. Hypovitaminosis D in older adults. Gerontology. 2003;49:273-8.
10. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. Am J Med. 2002 1;112:659-62.
11. Gordon CM, DePeter K, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:531-7.
12. Davies M, Stanbury SW. The rheumatic manifestations of metabolic bone disease. Clin Rheum Dis. 1981;7:595-646.
13. Russell JA. Osteomalacic myopathy. Muscle Nerve. 1994;17: 578-80.
14. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. Mayo Clin Proc. 2003;78:1463-70.
15. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 2003;77:504-11.
16. Ooms ME, Lips P, Roos JC, Van der Vijgh WJF, Popp-Snijders C, Bezemer PD, et al. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. J Bone Miner Res. 1995;10: 1177-84.
17. Lips P, Obrant KJ. The pathogenesis and treatment of hip fractures. Osteoporos Int. 1991;1:218-31.
18. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-dihydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. Lancet. 1989;2:1176-8.
19. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. Prev Med. 1990;19:614-22.
20. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. Cancer. 2002;94:1867-75.
21. Bikle DD. Clinical counterpoint: vitamin D: new actions, new analogs, new therapeutic potential. Endocr Rev. 1992;13:765-84.
22. Kumar S, Davies M, Zakaria Y, Mawer EB, Gordon C, Olukoga AO, et al. Improvement in glucose tolerance and β -cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. Postgrad Med J. 1994;70:440-3.
23. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃; exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D synthesis in human skin. J Clin Endocrinol Metab. 1988;67: 373-8.
24. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D synthesis. J Clin Endocrinol Metab. 1987;64:1165-8.
25. Van der Wielen RJP, Lowik MRH, Van der Berg H, De Groot LCPGM, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. Lancet. 1995;346: 207-10.

26. Davies M, Heys SE, Selby PL, Berry JL, Mawer EB. Increased catabolism of 25-hydroxyvitamin D in patients with partial gastrectomy and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels. Implications for metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:209-12.
27. Compston JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut.* 1986;27:1073-90.
28. Freaney R, McBrinn Y, McKenna MJ. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1993; 58:187-91.
29. Heaney RP, Gallagher JC, Johnston CC, Neer R, Parfitt AM, Whedon GD. Calcium nutrition and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:986-1013.
30. Hickey L, Gordon CM. Vitamin D deficiency: new perspectives on an old disease. *Curr Opin Endocrinol Diabet.* 2004;11: 18-25.
31. Sato Y, Metoki N, Iwamoto J, Satoh K. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in stroke patients *Neurology.* 2003;61:338-42.
32. Khaw KT, Scragg R, Murphy S. Single-dose cholecalciferol suppresses the winter increase in parathyroid hormone concentrations in healthy older men and women. *Am J Clin Nutr.* 1994;59:1040-4.
33. Lips P, Wiersinga A, Van Ginkel FC, Jongen MJM, Netelembos JC, Hackeng WHL, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67: 644-50.
34. Grados F, Brazier M, Kamel S, Mathieu M, Hurtebize N, Maa-mer M, et al. Prediction of bone mass density variation by bone remodeling markers in postmenopausal women with vitamin D insufficiency treated with calcium and vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5175-9.
35. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE, Falconer G, Green CL. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995;61:1140-5.
36. Verhaar HJ, Samson MM, Jansen PA, De Vreede PL, Manten JW, Duursma SA. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging.* 2000;12:455-6.
37. 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 postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002;23:560-9.
38. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int.* 1998;8:222-30.
39. Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88:296-307.
40. Cranney A, Coyle D, Welch V, Lee KM, Tugwell P. A review of economic evaluation in osteoporosis. *Arthritis Care Res.* 1999;425-33.