

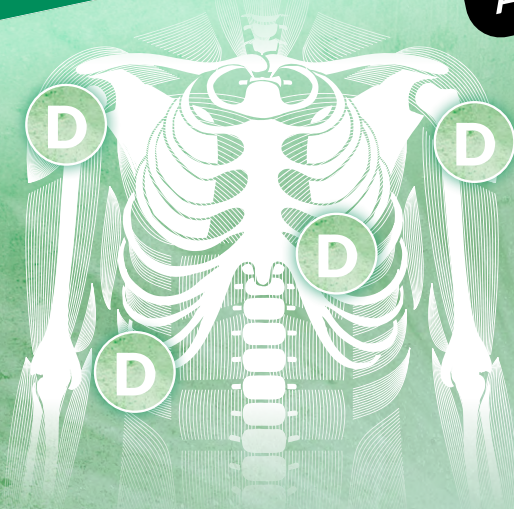
TRENDS IN
AP

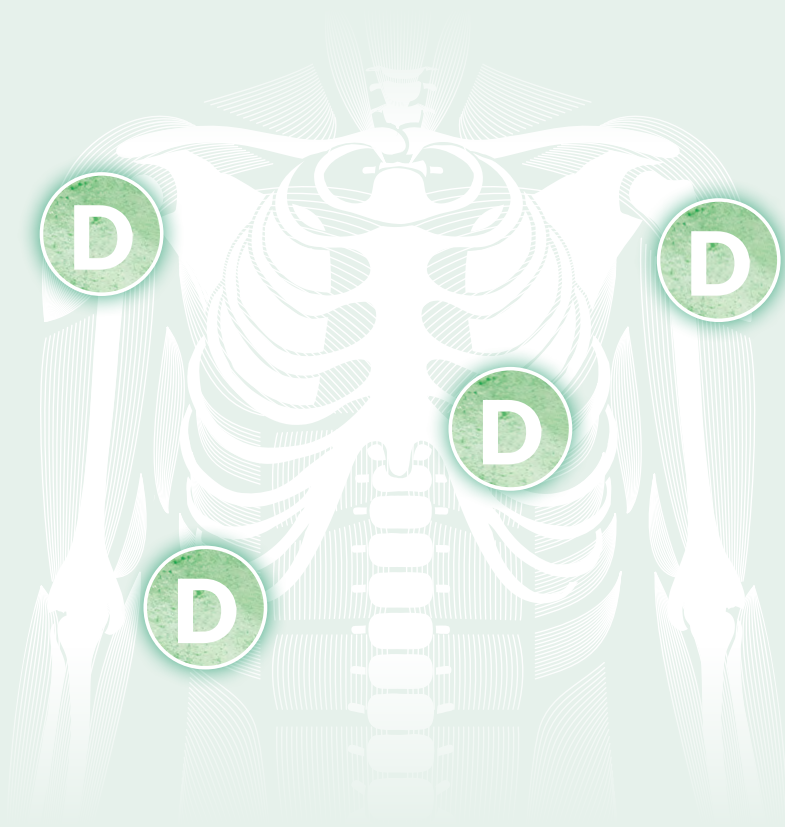


VITAMINA D Y SALUD MUSCULOESQUELÉTICA

GRUPO DE TRABAJO
APARATO LOCOMOTOR

Autores
Dr. Rodrigo Aispuru Lanche
Dr. Francisco V. Martínez García





ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
1 ¿Qué es la vitamina D?	4
2 ¿De dónde se obtiene la vitamina D?	4
3 ¿Qué formas de vitamina D existen?	7
4 ¿Cuál es la concentración óptima de 25(OH)D para una adecuada salud musculoesquelética?	8
5 ¿Qué factores determinan un déficit de vitamina D?	9
6 ¿Qué población tiene un mayor riesgo de sufrir hipovitaminosis D?	11
7 Papel de la suplementación o tratamiento con colecalciferol en osteoporosis, fractura de cadera, reducción de caídas y calidad de vida	12
8 La vitamina D en la osteoporosis	14
9 ¿Tendría algún fundamento llevar los niveles de 25(OH)D por encima de 50 ng/ml?	16
10 En caso de no poder realizar una determinación de niveles de vitamina D en un paciente que presenta riesgo de hipovitaminosis D, ¿qué dosis de vitamina D sería aconsejable pautar?	16
11 ¿Es necesario realizar siempre determinaciones de vitamina D? En pacientes tratados con vitamina D, ¿cada cuánto tiempo se deben monitorizar los niveles?	17
12 ¿Es una buena práctica clínica tratar durante los meses de menos luz solar y descansar los meses con mayor luz solar?, ¿Cuándo se deberían realizar los controles analíticos?	18
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA	20

GRUPO DE TRABAJO APARATO LOCOMOTOR · SEMERGEN

AUTORES

Dr. Rodrigo Aispuru Lanche

Médico de Familia. Centro de Salud Valle de Mena.
Burgos. Doctor en Investigación Biomédica.
Universidad del País Vasco

Dr. Francisco V. Martínez García

Médico de Familia. Centro de Salud
Mansilla de las Mulas. León.
Doctor en Medicina

© Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)
Goya, 25-5º izda. 28001 Madrid
www.semergen.es

Diseño, realización y coordinación
editorial:



Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-7867-882-2
Depósito Legal: M-9205-2022

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

INTRODUCCIÓN

El sistema endocrino de la vitamina D, por mediación de su metabolito activo 1,25-dihidroxitamina D, regula más del 3 % de todos los genes del organismo, con múltiples efectos tanto en el aspecto óseo como en el extraóseo. Respecto a la salud musculoesquelética, el rol de la vitamina D es crucial, regulando la homeostasis del calcio y la mineralización del esqueleto. El déficit mantenido de vitamina D, relacionado principalmente con una baja exposición solar, se ha asociado a retraso del crecimiento y raquitismo en niños, y a osteomalacia y osteoporosis en adultos. Estas consecuencias traen aparejado un alto impacto negativo en la calidad de vida de las personas que lo padecen, asociado a una carga para el sistema sociosanitario de gran magnitud.

La suplementación con vitamina D de manera preventiva en poblaciones de riesgo y como tratamiento junto a otros fármacos en pacientes con osteoporosis ha supuesto una gran estrategia de salud pública, con un impacto beneficioso sobre el desafío de la población cada vez más envejecida. Existe evidencia creciente relacionada con beneficios en la reducción de fracturas y caídas, y en mejorar la funcionalidad muscular y la consecuente ganancia en calidad de vida, lo que hace que el sistema endocrino de la vitamina D sea foco de numerosas y nuevas investigaciones. A pesar de ello, aún quedan muchas cuestiones por dilucidar relacionadas con la dosificación, los niveles de seguridad, y el efecto a largo plazo, entre otros aspectos. Por todo lo anterior, se prepara este material con el objetivo de aportar una actualización al médico de Atención Primaria sobre las evidencias actuales relacionadas con la vitamina D y su impacto en la salud musculoesquelética.

1

¿QUÉ ES LA VITAMINA D?

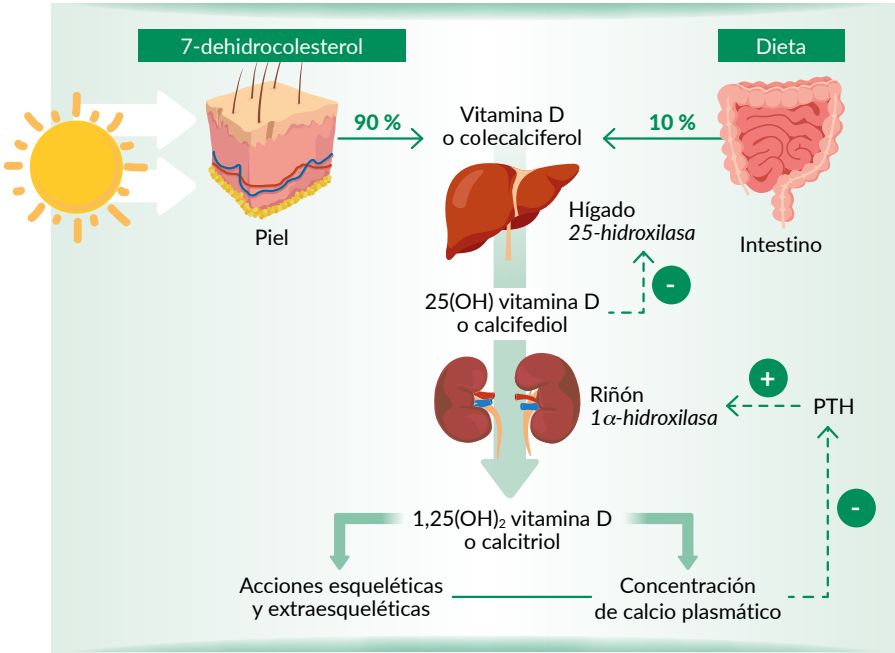
La vitamina D es un esteroide que se sintetiza principalmente en la piel gracias a la luz solar y/o mediante la ingestión de alimentos que la contienen, y desempeña un papel fundamental en la mineralización del sistema óseo en todas las edades. La vitamina D no es solo un nutriente, sino que se considera como una verdadera hormona que conforma un sistema endocrino con diversas funciones. La principal de ellas es mantener el calcio sérico en un nivel fisiológicamente aceptable para que desempeñe sus funciones metabólicas, la transducción de señales y la actividad neuromuscular^(1, 2).

2

¿DE DÓNDE SE OBTIENE LA VITAMINA D?

El proceso de síntesis y metabolización de la vitamina D es bien conocido desde hace más de 100 años (figura 1). El proceso se inicia con la transformación del 7-dehidrocolesterol a colecalfiferol o vitamina D₃, siendo el nutriente umbral (fisiológico) de este sistema endocrino⁽²⁾. En el ser humano, la mayoría (90 %) de la vitamina D₃ proviene de la transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol a colecalfiferol en presencia de la luz solar. Durante la exposición a la luz ultravioleta (UV) de longitud de onda entre 290-315 nm, los fotones son absorbidos por el 7-dehidrocolesterol de la membrana de las células de la epidermis y la dermis. La absorción de la radiación ultravioleta abre el anillo B del 7-dehidrocolesterol, formando el precolecalciferol. Esta sustancia es inestable y rápidamente se convierte en colecalfiferol. A medida que la vitamina D₃ se sintetiza, se libera al espacio extracelular y penetra en el lecho vascular de la dermis. Unida a la proteína transportadora de vitamina D, el colecalfiferol llega al hígado^(3, 4).

Figura 1. Síntesis del sistema endocrino de la vitamina D



Elaboración propia.

Además de la síntesis cutánea, la vitamina D₃ puede obtenerse a partir de un origen dietético, tanto como colecalciferol propiamente (pescados grasos, huevos, etc.) o bien como una isoforma, el ergocalciferol o vitamina D₂, proveniente de vegetales, hongos o levaduras, entre otros. Al ser sustancias liposolubles, para su correcta absorción requieren la presencia de sales biliares en el tubo digestivo^(5, 6).

Independientemente de si la vitamina D es sintetizada en la piel o se obtiene de los alimentos, inicialmente es inerte y requiere dos hidroxilaciones sucesivas para ser biológicamente activa⁽²⁾. La primera hidroxilación es llevada a cabo en el hígado, donde llega unida a la proteína fijadora de la vitamina D (DBP). Esta hidroxilación da lugar

a 25(OH)D, que también se conoce como calcidiol o calcifediol, principal forma circulante y cuyos niveles sanguíneos son los habitualmente utilizados para valorar el estado de déficit, normalidad o intoxicación^(2, 5). El proceso de conversión de la vitamina D₃ (colecalfiferol) en el hígado presenta un sistema de retroalimentación negativo de gran importancia fisiológica⁽⁷⁾. Primero, el mecanismo de retroalimentación regula con precisión la concentración de 25(OH)D en el plasma para poder amortizar los posibles aumentos de vitamina D₃ que se pueden generar con la dieta o suplementación, evitando de esta manera una acción excesiva del sistema endocrino de vitamina D. Por otro lado, la conversión controlada de colecalfiferol a 25(OH)D permite conservar la vitamina D almacenada en el hígado durante varios meses para un potencial uso futuro⁽⁷⁾.

La segunda hidroxilación se produce fundamentalmente en el riñón, donde se convierte, en presencia de hormona paratiroidea (PTH), en la forma biológicamente activa de la vitamina D, la 1,25-dihidroxicolecalfiferol, 1,25(OH)₂ vitamina D₃ o calcitriol. Esta estructura esteroidea se une a los receptores nucleares de vitamina D (VDR), desde donde regula más del 3 % de todos los genes del organismo, con múltiples efectos, interactuando no solo sobre la salud ósea y la homeostasis fosfocálcica (principal función), sino sobre múltiples procesos fisiológicos en músculo, sistema inmune innato y adaptativo, y sistema cardiovascular, controlando el crecimiento y la diferenciación celular, la secreción hormonal, el metabolismo de xenobióticos y numerosos procesos biológicos en todo el organismo (tabla 1)⁽²⁻⁸⁾.

Dado el amplio repertorio de efectos del sistema endocrino de la vitamina D, la deficiencia funcional de este sistema debería relacionarse no solo con raquitismo u osteomalacia y osteoporosis, sino también con un riesgo potencial mayor de padecer enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, diabetes, oncológicas e infecciosas, entre otras^(1, 7).

Tabla 1. Funciones del sistema endocrino de la vitamina D

Mantenimiento de la concentración de calcio intra y extracelular en rango fisiológico por medio de:

1. Estimulación de resorción ósea
2. Inducción del paso de *stem cell* a osteoclastos maduros
3. Aumento de la absorción intestinal de calcio
4. Aumento de la síntesis de proteína transportadora de calcio intestinal
5. Aumento de la absorción intestinal de fósforo
6. Aumento de la reabsorción renal de calcio y fósforo

Acción antiproliferativa celular:

1. Inducción de la diferenciación celular
2. Aumenta de la apoptosis de líneas cancerosas

Acción sobre el sistema inmune:

1. Inducción de la diferenciación de monocitos a macrófagos
2. Aumento de tasa de fagocitosis
3. Aumento de producción de enzimas lisosomales
4. Disminución de producción de interleucina (IL)-2
5. Aumento de IL-10

Inhibición de la proliferación y diferenciación de queratinocitos de la piel

Reducción de la actividad de renina plasmática y los niveles de angiotensina II

Aumento de la resistencia y el trofismo muscular

Adaptada de referencia 6.

3

¿QUÉ FORMAS DE VITAMINA D EXISTEN?

Como hemos visto, el sistema endocrino de la vitamina D está constituido por varios metabolitos con diferente grado de actividad y dependientes del adecuado funcionamiento de los diferentes órganos y enzimas implicadas en el metabolismo y síntesis (figura 1). Considerando la fuente, tenemos vitamina D de origen endógeno proveniente de la conversión cutánea del 7-dehidrocolesterol y de origen

dietético de ciertos alimentos, como pescados grasos, huevos y ciertos hongos. A su vez, considerando los metabolitos intermedios y los órganos implicados en su formación, tenemos: el colecalciferol, dependiente de una adecuada salud cutánea con exposición solar y un aporte dietético o suplementaciones; el 25(OH)D, que también se conoce como calcidiol o calcifediol, dependiente de la adecuada función hepática, y por último, al 1,25-dihidroxicolecalciferol, también conocido como calcitriol, dependiente de la correcta función renal⁽⁹⁾.

La medición de la concentración de 25(OH)D circulante constituye un biomarcador robusto y fiable del estatus nutricional del sistema endocrino de la vitamina D. A pesar de un continuo debate, este metabolito es empleado por autoridades sanitarias y sociedades científicas en Europa y América para establecer los rangos de normalidad en la población⁽¹⁰⁾.

Considerando las opciones de preparados farmacológicos, actualmente contamos con colecalciferol, 25(OH)D o calcidiol, 1,25-dihidroxicolecalciferol y su análogo 1 α -hidroxicolecalciferol, y un derivado sintético de colecalciferol, el paricalcitol. En la práctica clínica, la selección del preparado se deberá basar en los requerimientos del paciente, considerando, entre otras cosas, el estado funcional de los diferentes pasos del metabolismo del sistema endocrino de la vitamina D.

4

¿CUÁL ES LA CONCENTRACIÓN ÓPTIMA DE 25(OH)D PARA UNA ADECUADA SALUD MUSCULOESQUELÉTICA?

Es bien conocida la relación entre la deficiencia de vitamina D y ciertas enfermedades óseas, como la osteomalacia y la osteoporosis, principalmente en sujetos con defectos congénitos de alguno de los

pasos del metabolismo del sistema de la vitamina D⁽¹¹⁾. A pesar de esto, existe cierta controversia sobre los niveles de 25(OH)D necesarios para una óptima salud musculoesquelética. En general, los niveles mínimos establecidos en diferentes guías de práctica clínica se sitúan entre 20 y 30 ng/ml⁽¹⁰⁾. Varios estudios asocian los niveles de 25(OH)D con la densidad mineral ósea y la fuerza muscular, sugiriendo que son necesarios unos niveles mayores de 24 ng/ml para evitar caídas y fracturas en la población general^(12, 13). No obstante, es posible que sean necesarios mayores niveles para obtener otros beneficios más allá de la salud musculoesquelética, teniendo en cuenta que concentraciones a partir de 31 ng/ml son las que han demostrado evitar la elevación de PTH (hiperparatiroidismo) y un menor riesgo de mortalidad⁽¹⁴⁾.

La Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), en una reciente revisión⁽¹⁰⁾, propone para la población general recomendar unos niveles de 25(OH)D por encima de 25 ng/ml para asegurar una correcta salud ósea. En el caso de pacientes con osteoporosis se proponen niveles mayores de 30 ng/ml. Por su parte, y a pesar de las controversias, el nivel máximo de 25(OH)D se establece en 50 ng/ml. Esto aseguraría un adecuado perfil de seguridad hasta que existan más estudios tanto en población general como en pacientes con osteoporosis.

5

¿QUÉ FACTORES DETERMINAN UN DÉFICIT DE VITAMINA D?

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud mundial en el que diversos factores de riesgo (intrínsecos y extrínsecos) están relacionados con el déficit de 25(OH)D (tabla 2). La principal causa es una insuficiente exposición al sol en la mayoría de los niños y

Tabla 2. Factores de riesgo y comorbilidades asociadas al déficit de vitamina D

- Raza no caucásica
- Edad avanzada
- Institucionalización
- Exposición solar restringida
- Tabaquismo
- Deterioro cognitivo
- Obesidad (niños y adultos, principalmente abdominal)
- Desnutrición
- Malabsorción: fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía bariátrica, enteritis por radiación, entre otras
- Insuficiencia renal o hepática
- Hipo o hiperparatiroidismo
- Raquitismo y/o osteomalacia
- Osteoporosis y/o fractura por fragilidad
- Enfermedad ósea de Paget
- Historia de fractura
- Embarazo y lactancia
- Lactantes
- Mujeres posmenopáusicas
- Ancianos con antecedentes de fragilidad, sarcopenia, caídas y/o fracturas no traumáticas (por fragilidad)
- Fármacos: glucocorticoides, antineoplásicos, antirretrovirales, antifúngicos, rifampicina, anticonvulsivos, colestiramina, entre otros
- Sarcoidosis
- Tuberculosis
- Histoplasmosis
- Linfomas

Adaptada de las referencias 2, 10 y 15.

adultos⁽¹⁵⁾. La raza es uno de los factores de riesgo más estudiados, observándose que las personas con mayor pigmentación cutánea poseen mayor riesgo de presentar déficit de 25(OH)D debido a la menor penetración de la radiación UV. La edad es otro factor de riesgo establecido debido a cambios tanto en los hábitos de vida (sedentarismo, menor exposición solar, etc.) como en las funciones fisiológicas (menor capacidad de absorción intestinal, insuficiencia de órganos implicados en la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D, etc.). Otros factores relevantes son la obesidad y aquellas patologías que interfieren con el metabolismo del sistema endocrino de vitamina D. Un insuficiente aporte alimentario de vitamina D (pescados grasos “azules”, como el salmón, la caballa o el arenque; así como setas expuestas o secadas al sol, entre otros alimentos) también debe considerarse como factor de riesgo, siendo relevante en personas con patología digestiva o dietas restrictivas. Además, las evidencias apuntan a que existe una sinergia entre factores de riesgo que potencian la hipovitaminosis D^(10, 15).

6

¿QUÉ POBLACIÓN TIENE UN MAYOR RIESGO DE SUFRIR HIPOVITAMINOSIS D?

A nivel comunitario, deben tenerse presente aquellas poblaciones con mayor riesgo de sufrir hipovitaminosis D por diferentes razones fisiológicas, y en algunos casos patológicas. Estas son los niños prematuros y los niños lactantes, la mujer embarazada o en fase de amamantar y posmenopáusica, pacientes con osteoporosis o con fractura por fragilidad y las personas ancianas en general. Sobre estos grupos poblacionales de riesgo (tabla 2), a excepción de los niños lactantes, las guías coinciden en recomendar el cribado de déficit de 25(OH)D de forma rutinaria. Por el contrario,

y aunque se describen con cierta frecuencia en muchas regiones del mundo niveles séricos de 25(OH)D disminuidos en personas consideradas sanas, no hay evidencia de un beneficio en el cribado poblacional general de estas personas. El coste-efectividad de la estrategia de determinar el nivel de vitamina D en personas sanas no está justificado, dejando el cribado solo para las poblaciones de riesgo^(2, 10, 16, 17).

7

**PAPEL DE LA SUPLEMENTACIÓN O TRATAMIENTO
CON COLECALCIFEROL EN OSTEOPOROSIS,
FRACTURA DE CADERA, REDUCCIÓN DE CAÍDAS
Y CALIDAD DE VIDA**

La osteoporosis es la enfermedad del metabolismo óseo más frecuente y se caracteriza por una disminución significativa de la densidad mineral ósea con alteraciones de la microarquitectura del hueso. Esto determina aumento de fragilidad y mayor riesgo de fracturas⁽¹⁸⁾. Se trata de una enfermedad relacionada con el envejecimiento, cuya prevalencia está en aumento (hasta un 52 % de mujeres mayores de 80 años) y su asociación a fracturas osteoporóticas, en particular la fractura de cadera, determina un aumento significativo de morbi-mortalidad y dependencia⁽¹⁹⁾.

La función principal del sistema endocrino de la vitamina D a nivel óseo es preservar la homeostasis del calcio sérico. La deficiencia de vitamina D provoca un hiperparatiroidismo secundario para normalizar el calcio sérico, actuando tanto sobre la síntesis renal de 1,25-dihidroxitamina D, favoreciendo la absorción intestinal de calcio, como sobre un aumento de la resorción ósea, con la consecuente pérdida de masa ósea⁽¹⁸⁾.

La mayoría de los metaanálisis realizados sobre el tratamiento de la osteoporosis han demostrado que la suplementación con calcio y colecalciferol (considerado el componente más fisiológico) genera una reducción del riesgo de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, incluida la fractura de cadera; sin duda, esta última es la más relevante desde el punto de vista de morbilidad e impacto socio sanitario^(18, 20). En el año 2014 se publicó una revisión sistemática y metaanálisis Cochrane sobre la suplementación de calcio más colecalciferol en mujeres posmenopáusicas y hombres de edad avanzada, donde se dejaba patente una reducción significativa de sufrir alguna fractura ósea (RR: 0,95; IC95 %: 0,90-0,99). Según la localización de las fracturas, las de cadera fueron las más favorecidas en reducción de riesgo (RR: 0,84; IC95 %: 0,73-0,96), seguidas de las no vertebrales (RR: 0,86; IC95 %: 0,78-0,96). El análisis no demostró una reducción estadísticamente significativa para las fracturas vertebrales, a pesar de lo cual no empaña los resultados sobre las otras localizaciones dada la relevancia clínica⁽²¹⁾. Otros estudios más recientes, en líneas generales con las últimas evidencias, proponen la suplementación de calcio más colecalciferol como un elemento de protección no solo frente al riesgo de fracturas totales, sino sobre el propio riesgo de caídas (RR: 0,88; IC95 %: 0,82-0,94)^(20, 22). A pesar de que los mecanismos implicados en la reducción del riesgo de caídas no están bien establecidos, el foco de los investigadores se posa sobre la función muscular, donde las evidencias son cada vez más crecientes en el rol de la vitamina D sobre el trofismo y la fuerza⁽¹⁹⁾. Las nuevas líneas de investigación se centran en la prevención del riesgo de caídas y en la mejora de la calidad de vida, y todas ellas son variables que reúnen suficiente evidencia como para demostrar que la suplementación con calcio y vitamina D tiene un efecto beneficioso sobre la salud musculoesquelética que va más allá del solo hecho de evitar fracturas óseas^(10, 19, 22).

LA VITAMINA D EN LA OSTEOPOROSIS

Dentro del manejo farmacológico de la osteoporosis, queda de manifiesto en las guías nacionales e internacionales la necesidad de suministrar una suplementación con calcio y vitamina D. Aparte de la propia actividad intrínseca y fisiológica de la vitamina D en la prevención de fracturas osteoporóticas, la evidencia actual destaca la necesidad de complementar con calcio y vitamina D cualquier estrategia de tratamiento farmacológico de la osteoporosis para que se logre un adecuado balance beneficio/riesgo. En esto hay que destacar que la forma de vitamina D empleada para acompañar a los fármacos antiosteoporóticos en sus respectivos ensayos clínicos ha sido colecalciferol y no otros metabolitos intermedios del sistema endocrino de la vitamina D^(10, 18).

A pesar de que no se dispone de evidencia concluyente que concrete de modo consensuado la dosis diaria recomendada de vitamina D para el tratamiento de la osteoporosis, es posible que la tendencia actual, en relación a los últimos estudios y guías publicadas, sea aumentar las tradicionales 800-1.000 UI hasta cifras de 2.000 UI al día⁽²³⁻²⁵⁾. Este aumento en la dosificación se basa en la necesidad de poder obtener niveles séricos por encima de 30 ng/ml de 25(OH)D, lo que se ha propuesto como óptimo para pacientes con riesgo de déficit de vitamina D y osteoporosis⁽²⁶⁾. Las últimas guías de 2021 de la SEIOMM recogen esto, recomendando administrar en pacientes con osteoporosis una media de hasta 2.000 UI diarios de colecalciferol o una equivalencia de esta cantidad. Así, para lograr estas 2.000 UI al día se puede indicar una dosificación diaria, pero también se puede optar por una dosificación de menos tomas (semanal, quincenal o mensual), intentando conseguir que la media sean esas 2.000 UI/día (tabla 3). Esto último es lo que se viene realizando de manera más habitual en la práctica clínica. Cabe destacar que las dosificaciones con tomas menos frecuentes sobre las tomas diarias

deben ser una opción más propia de un tratamiento de mantenimiento, ya que el abordaje inicial de un déficit de vitamina D debe plantearse de manera más intensiva con el fin de lograr niveles óptimos en un corto plazo.

Tabla 3. Pauta de suplementación recomendada con colecalciferol o calcifediol en pacientes con insuficiencia o deficiencia de vitamina D

Nivel de 25(OH)D	Población	Tratamientos sugeridos
< 10 ng/ml (deficiencia severa)	Con o sin osteoporosis	<ul style="list-style-type: none"> · Colecalciferol 50.000 UI/semana durante 4-6 semanas o · Calcifediol 266 µg/semana durante 5 semanas <p>Y luego seguir con la pauta de insuficiencia</p>
10-30 ng/ml (insuficiencia)	Población general	<ul style="list-style-type: none"> · Colecalciferol 25.000 UI/mes u 800 UI/día o · Calcifediol 266 µg/mes durante 3 a 6 semanas o hasta conseguir valores de 25(OH)D > 25 ng/ml
	Osteoporosis y poblaciones de riesgo (tabla 2)	<ul style="list-style-type: none"> · Colecalciferol 50.000 UI/mes o 1.000-2.000UI/día o · Calcifediol 266 µg/3-4 semanas hasta conseguir valores de 25-(OH) D > 30 ng/ml

Adaptada de referencia 10.

9

¿TENDRÍA ALGÚN FUNDAMENTO LLEVAR LOS NIVELES DE 25(OH)D POR ENCIMA DE 50 ng/ml?

El nivel máximo de 25(OH)D recomendable se mantiene en un debate abierto, estableciéndose en general entre 50 y 88 ng/ml. Análisis recientes respaldarían que las concentraciones máximas deberían situarse en el rango inferior, al observarse que el riesgo de mortalidad, aunque muy discreto, tiende a aumentar a partir de niveles superiores de 50 ng/ml de 25(OH)D^(10, 14, 27). En esta línea, y desde un punto de vista fisiológico, no sería oportuno sobrepasar los 60 ng/ml, que serían los niveles de 25(OH)D que potencialmente se pueden alcanzar con una exposición solar intensa⁽²⁸⁾.

10

EN CASO DE NO PODER REALIZAR UNA DETERMINACIÓN DE NIVELES DE VITAMINA D EN UN PACIENTE QUE PRESENTA RIESGO DE HIPOVITAMINOSIS D, ¿QUÉ DOSIS DE VITAMINA D SERÍA ACONSEJABLE PAUTAR?

Aunque la deficiencia de vitamina D es frecuente, la medición de los niveles séricos de 25(OH)D es costosa y no se respalda el cribado universal. Sin embargo, las pruebas de medición de vitamina D pueden beneficiar a las personas con riesgo de deficiencia grave (tabla 2) o a aquellas con hallazgos de laboratorio o radiográficos comúnmente asociados con osteoporosis. En estos pacientes, el conocimiento del nivel sanguíneo de 25(OH)D proporciona una evaluación precisa de las reservas corporales de vitamina D, ayuda a identificar la necesidad de una terapia con vitamina D y contribuye a determinar una dosis efectiva. Alternativamente, la suplementación empírica de vitamina D₃ o colecalciferol sin disponibilidad de determinación sérica de 25(OH)D puede estar justificada para pacientes que no tienen factores de riesgo evidentes o evidencia de deficien-

cia, pero que se cree que tienen una exposición solar o una ingesta dietética inadecuada^(29, 30).

Cuando se sospecha una deficiencia severa de vitamina D (< 10 ng/ml) una estrategia que se podría aplicar es administrar 25.000 UI de colecalciferol a la semana durante uno o dos meses y luego mantener con una dosis más baja⁽³¹⁾. Es importante señalar que, aunque esta estrategia no ha sido validada por ensayos clínicos, no hay evidencia de riesgo relevante de hipercalcemia. Si la sospecha es una deficiencia (11-25 ng/ml), un intervalo de tratamiento más corto o una dosis más baja pueden ser efectivos. Independientemente de la terapia inicial con vitamina D, y suponiendo que no haya cambios en el estilo de vida o la dieta, se necesitará una dosis diaria de mantenimiento/prevenición de 800 a 2.000 UI o más para evitar la deficiencia recurrente. Sociedades científicas nacionales e internacionales de reconocido prestigio, tales como la SEIOMM, la International Osteoporosis Foundation (IOF), la Endocrine Society (ES) o la American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE), recomiendan en sus guías clínicas y documentos de consenso una suplementación de hasta 2.000 UI/día de colecalciferol para mantener los niveles de 25(OH)D alrededor de los 30 ng/ml⁽¹⁸⁾. Esta recomendación se encuentra respaldada por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), que avala la seguridad de administrar dosis de hasta 4.000 UI de colecalciferol al día en población general^(16, 18, 29, 30).

11

¿ES NECESARIO REALIZAR SIEMPRE DETERMINACIONES DE VITAMINA D? EN PACIENTES TRATADOS CON VITAMINA D, ¿CADA CUÁNTO TIEMPO SE DEBEN MONITORIZAR LOS NIVELES?

Uno de los puntos clave para un adecuado manejo del paciente con tratamiento de un déficit de vitamina D es el seguimiento o monito-

rización del nivel de 25(OH)D. Se estima que los niveles plasmáticos de 25(OH)D se estabilizan a partir de los 2 o 3 meses iniciada la suplementación⁽¹⁰⁾. En línea con las sociedades internacionales, las recomendaciones se posicionan sobre una monitorización cada 3-4 meses, y, una vez alcanzadas las concentraciones objetivo (tabla 3), cada 6-12 meses^(10, 16, 29).

12

¿ES UNA BUENA PRÁCTICA CLÍNICA TRATAR DURANTE LOS MESES DE MENOS LUZ SOLAR Y DESCANSAR LOS MESES CON MAYOR LUZ SOLAR?, ¿CUÁNDO SE DEBERÍAN REALIZAR LOS CONTROLES ANALÍTICOS?

Los estudios de prevalencia de déficit de vitamina D en España observan, al igual que en el resto del mundo, una alta prevalencia. Incluso se evidencian francas deficiencias (< 10 ng/ml) en niños y jóvenes, a pesar de ser España un país con muchas horas de sol. Esta paradoja que España comparte con otros países del Mediterráneo se ha intentado explicar por cuestiones geográficas y étnicas de la población. España está por encima del paralelo 35° N, haciendo que la exposición solar en invierno y primavera sea pobre, sumado a que la mayoría de los españoles tienen piel más oscura, lo que dificulta la síntesis de colecálciferol. Pero a pesar de estas explicaciones, durante los meses de mayor luz solar, los niveles de vitamina D siguen siendo bajos, e incluso en ancianos los niveles son más bajos en verano que en invierno. Esto último se explica porque las personas mayores se exponen menos al sol en verano tanto por cuestiones térmicas como por el riesgo conocido al cáncer de piel, algo que en otoño e invierno no se percibe de igual manera. Todo esto hace indicar que las personas tratadas con vitamina D no deberían hacer vacaciones terapéuticas basadas en el solo hecho de la exposición solar, sino más bien en un razonamiento clínico basado en el riesgo real

de déficit de vitamina D (tabla 2) y el nivel sanguíneo de 25(OH)D, que debería determinarse, como hemos visto, cada 3-4 meses en fase aguda o cada 6-12 meses en fase de mantenimiento. La interrupción del suplemento de vitamina D estará indicada en caso de niveles > 50 ng/ml de 25(OH)D o por la aparición de hipercalcemia, independientemente del nivel de 25(OH)D^(4, 24, 27).

CONCLUSIONES

El sistema endocrino de la vitamina D es fundamental para una adecuada salud musculoesquelética. La determinación del nivel de 25(OH)D es de gran relevancia clínica en poblaciones de riesgo y la suplementación es indispensable en caso de niveles < 25 ng/ml. En osteoporosis, la suplementación con calcio y vitamina D es un pilar fundamental del tratamiento. La forma de vitamina D empleada para acompañar a los fármacos antiosteoporóticos en sus respectivos ensayos clínicos ha sido el colecalciferol y no otros metabolitos intermedios del sistema endocrino de vitamina D^(10, 18).

La dosis habitual de colecalciferol, la forma más fisiológica de vitamina D, es de alrededor de 2.000 UI al día o equivalente (50.000 UI/mes). Las determinaciones tras el inicio del tratamiento de los niveles de 25(OH)D se deben realizar a los 3-4 meses y cada 6-12 meses en el mantenimiento. La interrupción del tratamiento con vitamina D se hará en caso de niveles superiores a 50 ng/ml o en presencia de hipercalcemia, pudiendo reanudarse la suplementación tras comprobar que los niveles vuelven al umbral óptimo [30-50 ng/ml de 25(OH)D] y/o que la calcemia se ha normalizado. Las estrategias de dosis intermitentes (quincenal o mensual) se reservarán preferiblemente para el mantenimiento más que para los tratamientos iniciales.

BIBLIOGRAFÍA

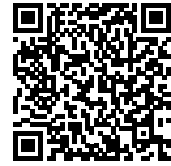
1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
2. Quesada-Gómez JM. Métodos de determinación de vitamina D y sus metabolitos. Valor umbral de las manifestaciones óseas. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2021;13(Supl 2):S4-10.
3. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(7):720-55.
4. Navarro C, Quesada-Gómez JM. Deficiencia de Vitamina D en España. ¿Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6(supl 1):S5-10.
5. Torres del Pliego E, Nogués-Solán X. ¿Cómo utilizar la vitamina D y qué dosis de suplementación sería la más idónea para tener el mejor balance eficacia/seguridad? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6(Suppl 1):1-4.
6. Valero-Zanuyay MA, Hawkins-Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *REEMO.* 2007;16(4):63-70.
7. Guyton AC, Hall JE. Hormona Paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y el fosfato, vitamina E, huesos y dientes. En: Hall JE (ed.). *Guyton y Hall Compendio de Fisiología Médica.* 12.ª ed. Elsevier; 2011:1087-8.
8. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-51.
9. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or Calcifediol in the Management of Vitamin D Deficiency. *Nutrients.* 2020;12(6):1617.
10. Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2021;13(2):84-97.
11. Girgis CM, Baldock PA, Downes M. Vitamin D, muscle and bone: Integrating effects in development, aging and injury. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;410:3-10.

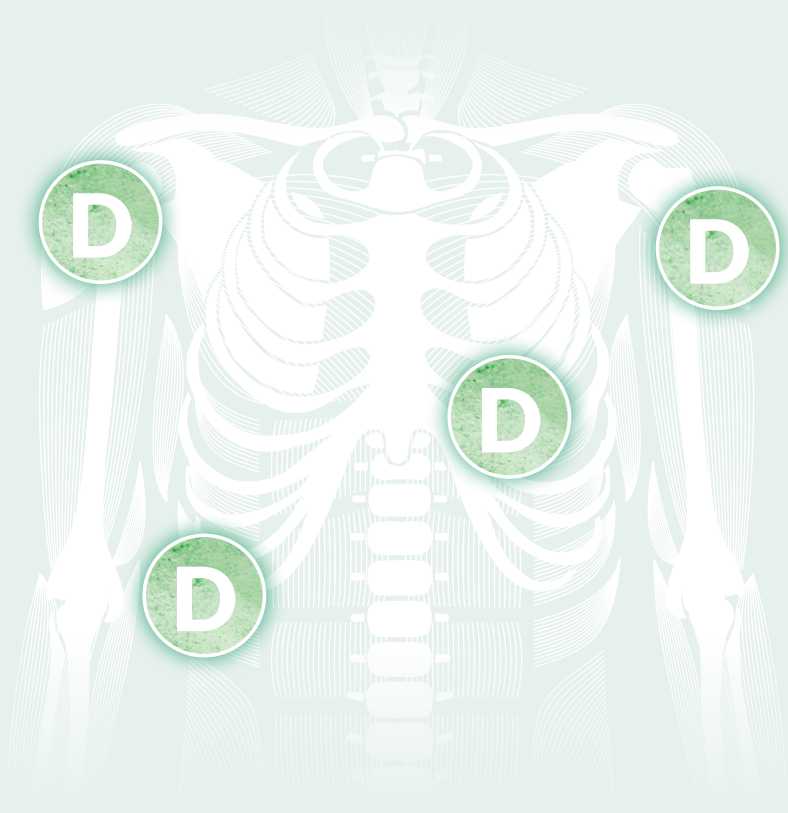
12. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):986-1004.
13. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiriksdottir G, Gaksch M, Grübler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180512.
14. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170791.
15. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-65.
16. Cucalón JM, Blay G, Fustero J, Blay Cortés V. Actualización en el tratamiento con colecalciferol en la hipovitaminosis D desde atención primaria. *Med Gen Fam.* 2019;8(2):68-80.
17. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romaní de Gabriel J, Nagore E. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(8):572-88.
18. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. La suplementación de calcio y vitamina D en el manejo de la osteoporosis. ¿Cuál es la dosis aconsejable de vitamina D? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2021;13(2):77-83.
19. Renerts K, Fischer K, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Freystaetter G, Simmen HP, et al. Effects of a simple home exercise program and vitamin D supplementation on health-related quality of life after a hip fracture: a randomized controlled trial. *Qual Life Res.* 2019;28(5):1377-86.
20. Tayem Y. Therapeutic regimens for vitamin D deficiency in postmenopausal women: a systematic review. *Menopause Rev.* 2019;18(1):57-62.
21. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD000227.
22. Thanapluetiwong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(34):e21506.

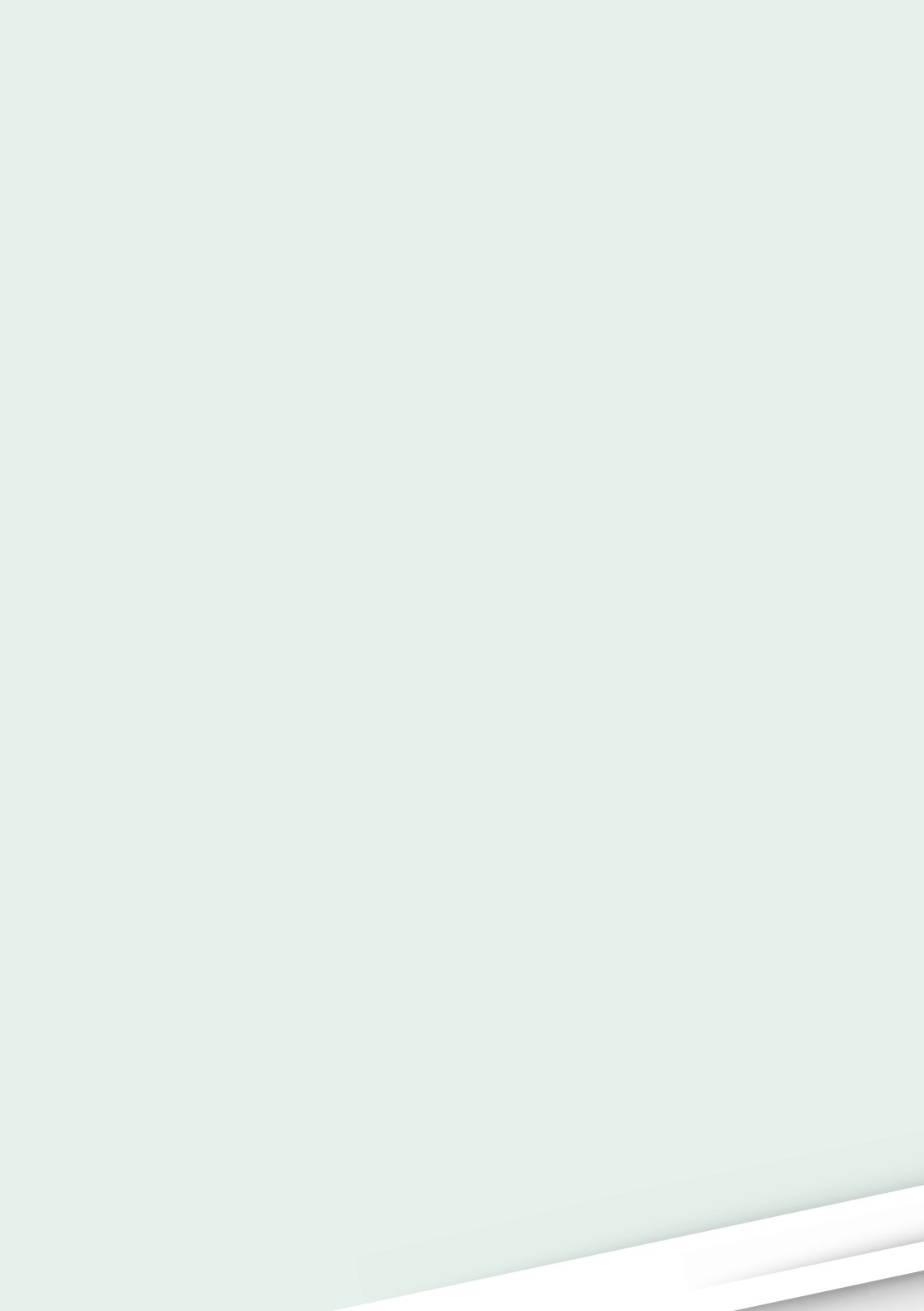
23. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-43.
24. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21(7):1151-4.
25. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1):1-46.
26. Tayem Y, Alotaibi R, Hozayen R, Hassan A. Therapeutic regimens for vitamin D deficiency in postmenopausal women: a systematic review. *Prz Menopauzalny.* 2019;18(1):57-62.
27. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Tjønneland A, Olsen A, Halkjær J, et al. A Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2339-46.
28. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2130-5.
29. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(8):752-7.
30. Nutrition and Allergies EFSA Panel on Dietetic Products. Scientific Opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA J.* 2012;10:2813.
31. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and Safety of Vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J clin Nutri* 2001;73:288-94.



ACCEDE AQUÍ
AL PODCAST







Distribuido por cortesía de

 **GRUPO ITALFARMACO**

La empresa colaboradora no asume ninguna responsabilidad respecto de las opiniones, valoraciones, criterios y/o hallazgos recogidos en esta obra, ya que son de carácter personal y propios de los autores de la misma, y pueden no reflejar los de la empresa colaboradora.

Material formativo de uso exclusivo para el profesional sanitario.