Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 22, núm. 6. 2011. ISSN 0213-7801
ISSN 1579-9441 (Internet)

MEDICAMENTOS CON VITAMINA D: ¿PARA QUIEN Y POR QUÉ?

Daniel Prieto-Alhambra
Médico especialista en medicina familiar y comunitaria
ABS Passeig de Sant Joan, Institut Català de la Salut – IDIAP Jordi Gol. URFOA, IMIM, Parc de Salut Mar

Resumen

Las recomendaciones actuales con relación a las personas a las que hay que determinar las concentraciones plasmáticas de vitamina D (25-hidroxi-VD), a quien hay que tratar y hasta qué concentración óptima, varían según las guías consultadas. Los beneficios del suplemento en la prevención del raquitismo y en la salud ósea son evidentes, y se han definido sobre la base de metaanálisis de ensayos clínicos, pero también hay algunos datos más controvertidos, provenientes sobretodo de estudios observacionales, con relación a los posibles beneficios de este tratamiento en diferentes variables no esqueléticas (infecciones, enfermedad cardiovascular, cáncer y mortalidad global), aun que una revisión sistemática Cochrane publicada recientemente muestra una reducción moderada del 3% en mortalidad global con el suplemento en ciertas poblaciones. El Instituto de Medicina de los Estados Unidos publicó recientemente unas recomendaciones al respecto, que se pueden resumir en la frase siguiente: "una ingesta de 600 IU/día (de 1 a 70 años de edad) a 800 IU/día (a partir de los 71 años de edad) de vitamina D, y una concentración plasmática de 25-hidroxi-VD superior a 20 ng/ml, cubren los requisitos del 97,5% de la población". Por lo que se refiere a la prevención de caídas y fracturas, metaanálisis recientes han establecido unos límites más altos, de 25 y 30 ng/ml, respectivamente. Hay diversos medicamentos disponibles en nuestro país, pero hay que conocer las dosis y el tipo de vitamina D que contienen, además de sus indicaciones respectivas.

Palabras clave: Deficiencia de vitamina D, raquitismo, osteomalacia, osteoporosis, fracturas.

Introducción

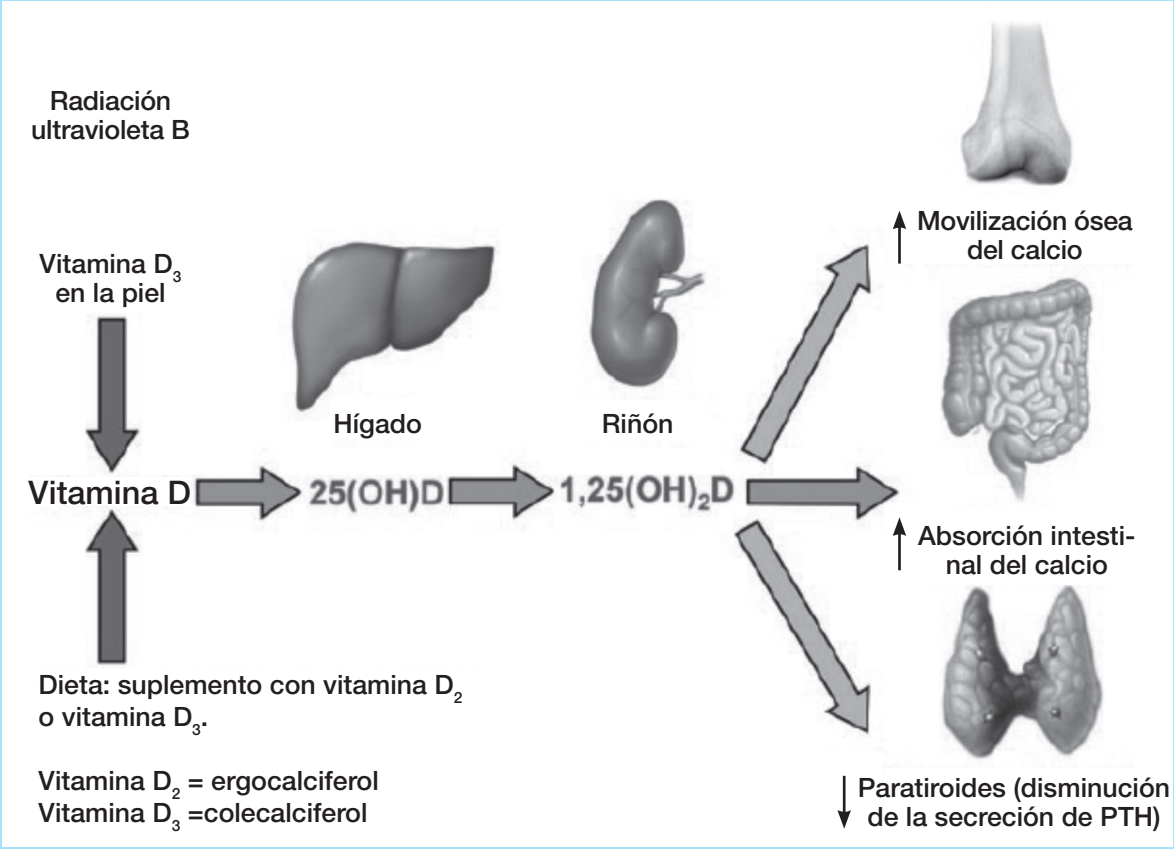
La prevalencia de la carencia de vitamina D (VD) varía alrededor del mundo, sobre todo a causa de una alta diversidad en la exposición solar y los hábitos dietéticos de las diversas poblaciones. Además, no hay consenso sobre las recomendaciones y los límites establecidos por diversas sociedades científicas. Asimismo, la molécula analizada (las formas más habituales son 25-hidroxi-VD y 1,25-dihidroxi-VD) y la metodología utilizada para medirla son fuentes de variabilidad difíciles de manejar en la práctica clínica. En la actualidad, las diversas sociedades científicas aceptan que la concentración plasmática de 25-hidroxi-VD que en términos generales resulta óptima para la salud es de 20 ng/ml o más,[1] y de 30 ng/ml o más para todo el que tenga que ver con la salud ósea: prevención del hiperparatiroidismo, la osteoporosis, la osteomalacia y las fracturas por fragilidad.[2]

Aunque habitualmente los países del sur de Europa no han sido considerados de riesgo en lo que se refiere a la carencia de vitamina D, a causa de la irradiación solar a la que están expuestos habitualmente, las pruebas disponibles hoy en día no dan soporte a esta hipótesis: los datos más recientes en España sugieren una prevalencia de hipovitaminosis de VD (definida por una concentración plasmática de 25-hidroxi-VD inferior a los 25 ng/ml) del 87%, en una muestra aleatoria de la población mayor de 64 años atendida en las consultas de atención primaria.[3] Los resultados de estudios realizados en población adulta joven no son mucho mejores: en una muestra de 116 adultos jóvenes (con una media de 26,6 años) y sanos,[4] sólo el 16,4% superaba los 30 ng/ml recomendados por Bischoff-Ferrari y colaboradores.[2]

Consecuencias de la carencia de vitamina D

La vitamina D se sintetiza en la piel en respuesta a la exposición a radiación ultravioleta (UVB) proveniente de la luz del sol o, en menor medida, también se puede obtener a partir de la dieta, sobre todo a partir de fuentes animales como pescados con alto contenido en grasa (por ejemplo, salmón), yema de huevo o hígado. A continuación, la VD se transforma en 25-OH-VD en el hígado y, en un paso posterior, esta se vuelve a hidroxilar hasta transformarse en 1,25-OH^2-VD, que es la forma activa de la VD. Esta actúa en el intestino, en la glándula paratiroidea y en los huesos, entre otros, y tiene un papel clave en el metabolismo del calcio (ver la figura 1).

Figura 1. Metabolismo de la vitamina D



Extraído de Thacher et al.[15]

Los datos más sólidos sobre las consecuencias de la hipovitaminosis D se centran en el metabolismo óseo. De esta forma, es conocida la asociación entre la concentración de vitamina D y la aparición de dos enfermedades graves (raquitismo y osteomalacia) y una de más frecuente (osteoporosis y, como consecuencia, fracturas por fragilidad). La carencia de VD también se ha relacionado a partir de datos epidemiológicos y de cultivos celulares, con una posible implicación en la génesis de diversos tipos de cáncer (especialmente de colon,5 mama[6] y próstata[7]), en la aparición de enfermedad cardiovascular[8,9] y en la regulación de la inmunidad.[10,11] A pesar de esto, hasta que no haya datos más sólidos que indiquen causalidad (ensayos clínicos aleatorizados u otros diseños experimentales), hay que mantener una conducta expectante.

El raquitismo por carencia de vitamina D es una enfermedad relativamente fácil de diagnosticar con una radiografía simple, por la presencia de placas de crecimiento distintivas, especialmente en las muñecas, el fémur distal y la tibia proximal o en la rodilla,[12] y una concentración de 25-hidroxi-VD en general por debajo de los 10,0-12,5 ng/ml.[13] Los pacientes típicamente afectados por este tipo de raquitismo suelen ser niños de entre 6 y 24 meses de edad, alimentados actualmente o anteriormente con lactancia materna, y expuestos a escasa radiación solar, ya sea por motivos culturales, religiosos o geográficos.[14]

La asociación de la carencia de vitamina D con el hiperparatiroidismo, la osteoporosis y, a largo plazo, la osteomalacia, la hipotrofia muscular, las caídas y las fracturas se ha representaco en la figura 1.

Medicamentos disponibles en nuestro país

A parte de los suplementos alimenticios y polivitamínicos con vitamina D, en la tabla 1 se muestran los medicamentos con vitamina D disponibles en nuestro país. Según la ficha técnica, los suplementos con una dosis alta de colecalciferol y calcifediol están indicados para el raquitismo, la osteomalacia y otras enfermedades. De manera similar, los compuestos con calcitriol inyectables se utilizan para tratar la hipocalcemia, y las orales principalmente para la osteodistrofia renal con insuficiencia renal crónica avanzada y para el hipoparatiroidismo. El resto de medicamentos con vitamina D aquí nombrados (<900 UI/día) tienen, según la ficha técnica, las indicaciones siguientes:

– prevención y tratamiento de estados con carencia de calcio y VD, especialmente en ancianos; y
– suplemento de VD y calcio como complemento del tratamiento específico de la osteoporosis en pacientes con carencia o con alto riesgo de carencia de calcio y VD.

Recomendaciones y evidencias de uso

La criba poblacional de la carencia de vitamina D no se recomienda en la actualidad, si bien se recomienda

Tabla 1. Medicamentos que contienen vitamina D disponibles en nuestro país

Nombre del medicamento	Principio activo (vitamina D)	Dosis por envase	Combinación
Vitamina D3 Kern Pharma Sol	**Colecalciferol**	20.000 UI	-
Natecal D, Bonesil D, Calcial D, Calcio D ISDIN, Carbocal D, Cimascal D Forte, Decaltrex Flas, Disnal, Reliveran, Carbonato Cálcico/ Colecalciferol EFG, Veriscal D		400 UI	Calcio carbonato 1.500 mg
Calcio D Arkomedica, Carbocal D sabor naranja, IDEOS masticable, Mastical D limón / naranja, Ostine masticable			Diferentes sales de calcio a dosis diferentes (ver las fichas técnica).
Calcio/Vitamina D3 Recordati susp. oral, CalcUIm Sandoz D, Calodis efervescente, IDEOS Unidia, Mastical D masticable / Unidia, Osteovit susp. oral, Kalcipos D		800 / 880 UI	Diferentes sales de calcio a dosis diferentes (ver las fichas técnica).
Adrovance, Fosavance		2.800 / 5.600 UI	Ácido alendrónico (bifosfonato oral
Hidroferol solución oral	**25-hidroxi-colecalciferol (calcifediol)**	0,266 mg (10,640 UI)	-
Hidroferol gotas		0,1 mg (4.000 UI)/ml	
Hidroferol Choque		3,0 mg (120.000 UI)	
Calcijex, Calcitriol GENKERN EFG, Calcitriol KERN PHARMA EFG (uso hospitalario)	**Dihidroxi-colecalciferol (calcitriol)**	1-2 µg/ml	
Rocaltrol Roche		0,25-0,50 µg	-

Extraído de Bot Plus Web. Se han excluido los complejos multivitamínicos y los preparados de suplementos alimenticios.

la medida en pacientes con sintomatología compatible con raquitismo (ver el apartado "Consecuencias de la carencia de vitamina D") o osteomalacia (dolor óseo; concentración alta de fosfatasa alcalina o PTH; o concentración baja de calcio o fósforo), en los que la determinación de 25-hidroxi-VD plasmática sirve para confirmar la carencia.[15] Algunas guías y revisiones recomiendan también la medida de la concentración de 25-hidroxi-VD en pacientes con alto riesgo de carencia:[16] ingesta baja (dieta inadecuada, malnutrición o exposición solar limitada), malabsorción intestinal, hepatopatía grave, uso de medicaciones antiepilépticas, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, edad avanzada o diagnóstico de osteoporosis. Además, esta medida también puede ser útil en algunos pacientes con alto riesgo de caídas o fracturas.

De la misma manera, el umbral óptimo de concentración plasmática de 25-hidroxi-D al cual hay que llegar, además de la dosis requerida y los beneficios del suplemento, varían en los diferentes estudios publicados. Recientemente, el Instituto de Medicina (IOM) de los Estados Unidos ha publicado unas recomendaciones respecto a esto. Según el IOM, una ingesta diaria total de 600 UI en edades de 1 a 70 años, y de 800 UI/día a partir de los 71 años, que corresponden a un umbral sérico de 20 ng/ml de 25-hidroxi-VD, cubre las necesidades de al menos el 97,5% de la población.[1] En la tabla 2 se muestran las dosis recomendadas por el IOM y las dosis por encima de los cuales, según este informe, pueden aparecer efectos indeseables.

En cambio, otros autores, basándose en datos de ensayos clínicos y metaanálisis para el mantenimiento de una buena salud ósea, han mostrado que el suplemento de 400 UI/día puede reducir el riesgo de fracturas no vertebrales hasta un 14% y las de cadera hasta un 9%, pero que con dosis más altas se alcanzan reducciones de hasta el 20% de las fracturas no vertebrales y el 18% de las de cadera.[2] Aún más, un metaanálisis publicado en 2009 en el *British Medical Journal* mostraba que el suplemento con 700-1000 UI/día (hasta alcanzar una concentración superior a los 24 ng/ml) en la población de 65 años o más, es más eficaz para reducir el riesgo de caídas que los suplementos con dosis más bajas (200-600 UI/día).[17]

Finalmente, una revisión sistemática reciente de la colaboración Cochrane, que incluía datos de 50 ensayos clínicos aleatorizados y más de 94.000 participantes, mostraba una reducción modesta de la mortalidad global (RR = 0,97) con el tratamiento con vitamina D.[18] En términos de seguridad, esta misma revisión mostraba un incremento del riesgo de nefrolitiasis con el uso combinado de vitamina D_3 y suplementos de calcio.

En caso que se detecte una carencia de vitamina D y se requiera el suplemento con vitamina D, diversas publicaciones recomiendan un tratamiento basado en las concentraciones basales, aunque estas recomendaciones no se fundamentan en ensayos clínicos. De esta forma, en la población general y en los casos de carencia grave (<10 ng/ml) se optaría por aplicar una dosis de carga de 50.000 UI semanales, por vía oral, durante 2-3 meses, hasta alcanzar la concentración óptima esperada.[16] Posteriormente, si se considera necesario y asumiendo que no hay cambios de ingesta ni de estilo de vida y que, por tanto, persiste

Taula 2. Dosis, llindars i dosis màximes a partir de les quals apareixen efectes secundaris

Edat / condició	Ingesta diària recomanada (UI/dia)	Llindar equivalent (ng/ml)	Ingesta diària màxima
0-6 mesos	400	20	1.000
6-12 mesos	400	20	1.500
1-3 anys	600	20	2.500
4-8 anys	600	20	3.000
9-70 anys	600	20	4.000
≥71 anys	800	20	
Dona embarassada o lactant	600	20	4.000

Extret de l'IOM Report[1]

el riesgo de carencia en el futuro, se puede pasar a administrar dosis de mantenimiento de 800 a 2.000 UI al día, que se mantendrán durante el tiempo necesario según los estilos de alimentación y de vida del paciente.[19] Para las carencias más leves (concentración entre 10 y 20-25 ng/ml) se optaría por una dosis de carga a intervalo más largos o durante u periodo más breve. En todo caso, si se determina la concentración de 25-OH-VD durante el tratamiento, se recomienda no sobrepasar los 100 ng/ml para prevenir intoxicaciones, aunque el umbral superior a partir del que se producen intoxicaciones más frecuentemente se sitúa alrededor de los 150 ng/ml.[20]

En lo que se refiere al uso de una u otra forma de suplementos orales de vitamina D, dosis parecidas de colecalciferol y calcifediol consiguen incrementar de manera similar la concentración plasmática de 25-hidroxi-VD[21] y, por tanto, aunque no se han comparado en ensayos clínicos, se espera una eficacia similar.

Prevención del raquitismo en la edad pediátrica

La Academia Americana de Pediatría publicó en el año 2008 un documento donde se recomendaba una ingesta diaria de vitamina D de 400 UI en niños y adolescentes.[22] De acuerdo con esto, defendía que los niños y adolescentes con una ingesta inferior a un litro de leche enriquecida con vitamina D al día requieren un suplemento con medicamentos con VD. Según este documento, los grupos de especial importancia que hay que suplementar para prevenir el raquitismo son los niños alimentados exclusivamente con lactancia materna o con menos de un litro de leche en polvo (enriquecida con VD), los cuales tendrían que recibir 400 UI/día de suplementos de VD; y los niños y adolescentes con un consumo inferior a un litro de leche (enriquecida con VD) al día, los cuales también tendrían que recibir 400 UI/día de suplementos de VD. En nuestro país no hay guías similares para los niños y adolescentes no lactantes, pero la Asociación Española de Pediatría, en su protocolo de nutrición publicado el 2010, confirmó la recomendación del suplemento con VD de los niños con lactancia materna exclusiva.[23] Según este protocolo, la dosis requerida es de 300 UI/día para los lactantes de menos de 6 meses y de 400 UI/día para los niños de 6 meses a 1 año de edad.

El suplemento con VD para el tratamiento del raquitismo establecido no se cubre en este documento.

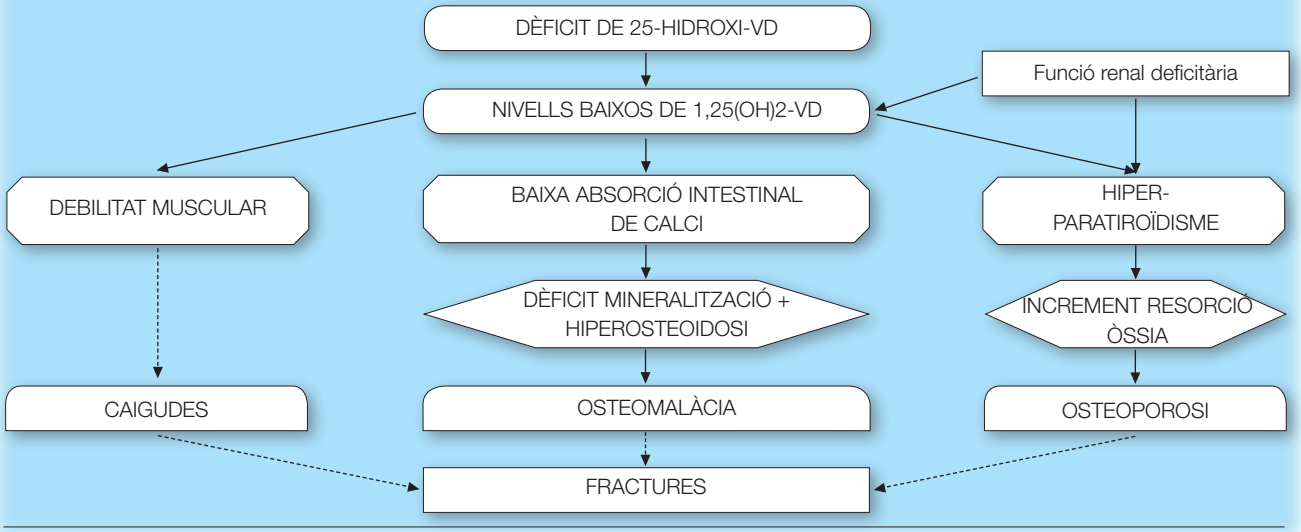
Toxicidad por hipervitaminosis D

La intoxicación por VD no se tiene que diagnosticar sólo por la presencia de una concentración alta de 25-OH-VD, sino por la aparición de un síndrome característico que consta de hipervitaminosis D (concentración sérica de 25-OH-VD superior a 150 ng/ml), hipercalcemia y, en la mayoría de los casos, hiperfosfatemia e hipercalciuria. Como síntomas guía, los pacientes con intoxicación por VD pueden presentar signos de hipercalcemia (náusea, deshidratación y estreñimiento) e hipercalciuria (poliuria y cálculos urinarios).[16] Hay que remarcar que la intoxicación por VD es extremadamente inusual y que puede aparecer después de ingerir dosis muy altas de VD durante periodos prolongados, o con la ingesta concomitante de dosis muy altas de calcio. En todo caso, si se detecta, la intoxicación por VD es una emergencia médica y requiere atención hospitalaria urgente.

Conclusiones

La carencia de VD es prevalente en nuestra población y se detecta en el momento de la aparición de una clínica compatible (raquitismo, osteomalacia) o con la determinación plasmática de 25-OH-VD. Aunque no se recomienda la criba poblacional, la medida de esta concentración es útil en pacientes de alto riesgo de carencia de VD, sea por ingesta (malnutrición, malabsorción y ancianos) o producción baja (exposición solar limitada, hepatopatía o insuficiencia renal), o bien en casos de diagnóstico en los que la hipovitaminosis de VD puede ser un factor causal (osteoporosis, caídas y fracturas por fragilidad. En caso que se detecte

Figura 2. Vies fisiopatològiques de la carència de vitamina D a l'osteoporosi, l'osteomalàcia, les caigudes i les fractures



Modificat a partir de Lips *et al.*[24]

la carencia de VD, en nuestro entorno hay diversos medicamentos disponibles para tratarla, y la estrategia habitual consiste en administrar dosis iniciales de carga altas (50.000 UI semanales por vía oral, durante 2-3 meses) seguidas de una dosis de mantenimiento alrededor de las 800 UI/día.

El autor declara que no tiene ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.

Bibliografía

1. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(1):53-8.

2. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a metaanalysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2009;169(6):551-61.

3. Vaqueiro M, Bare M, Anton E, Andreu E, Moya A, Sampere R et al. [Hypovitaminosis D associated to low sun exposure in the population over 64 years old]. Med Clin (Barc) 2007;129(8):287-91.

4. Calatayud M, Jodar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. [Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population]. Endocrinol Nutr 2009;56(4):164-9.

5. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. Aliment Pharmacol Ther 2009;30(2):113-25.

6. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010;121(2):469-77.

7. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. Int J Cancer 2011;128(6):1414-24.

8. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 2007;167(11):1159-65.

9. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA, Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. J Am Geriatr Soc 2009;57(9):1595-603.

10. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science 2006;311(5768):1770-3.

11. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol 2008;37(1):113-9.

12. Hunter GJ, Schneidau A, Hunter JV, Chapman M. Rickets in adolescence. Clin Radiol 1984;35(5):419-21.

13. Pettifor JM, Prentice A. The role of vitamin D in paediatric bone health. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25(4):573-84.

14. Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? Am J Clin Nutr 2004;80(supl. 6):1725S-9S.

15. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. Mayo Clin Proc 2011;86(1):50-60.

16. 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; quiz 57-8.

17. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;339:b3692.

18. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane Database Syst Rev 2011(7):CD007470.

19. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. J Steroid Biochem Mol Biol 2005;97(1-2):13-9.

20. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr 2008;88(2):582S-86S.

21. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(3):677-81.

22. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2008;122(5):1142-52.

23. Lázaro Almarza A, Martín Martínez B. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP: Asociación Española de Pediatría (AEP), 2010:290.

24. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25(4):585-91.

Visitad la web:
www.cedimcat.info

CedimCat
Centre d'informació de medicaments de Catalunya

Haga su suscripción del BIT en formato electrónico

- CIM virtual. Servicio "on line" de consultas sobre medicamentos para profesionales
- Buscador de medicamentos con más de 7.500 medicamentos, y herramienta para construir un plan de medicación personalizado para el paciente

Fecha de redacción: **Septiembre 2011**

En el próximo número: **Tratamiento farmacológico con hormona de crecimiento**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Carles Constante i Beitia. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.
Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comité científico: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, Mª José Gaspar, Rosa Madridejos, Eduardo Mariño, Carlos Martin, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretaria técnica: Adela Perisé i Piquer
CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent
Composición y impresión: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87
ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:
http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm

El Butlletí d'Informació Terapèutica es miembro de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS