

VI Reunión de Osteoporosis

15-16 Abril 2010
Madrid. Hotel Meliá Avda. de América



Debate:

Vitamina-D en el
tratamiento de la
Osteoporosis.

Dosis Estándar o dosis a
medida.

DOSIS A

Dr. Antonio Torrijos Eslava

Reumatólogo

Responsable Unidad Metabólica
Ósea

Servicio Reumatología

H.U. La Paz. Madrid



Vitamina D

Fuentes de Vit-D:

- radiación solar.
- dieta.



Efectos de la Vit-D:

- Sobre la homeostasis del Ca
- Otros efectos:
 - Músculo
 - Cáncer (próstata, colorrectal, mama etc.)
 - Disfunción inmune. HTA. etc.

Vitamina D

Problemática de la Vit-D:

- Cifras deseables.
- Técnicas de determinación.
- Dosis de Vit-D.



Vitamina D

A RECORDAR

Equivalencias:

- **1 ng/ml = 2,5 nmol/l**
(30 ng/ml=75 nmol/l)

- **1 µg = 40 UI.**

Niveles “Deseables” (normales?) Vit-D

- Las niveles de corte de las cifras de 25- OH Vit-D son controvertidas.
- Las más aceptadas:
 - Déficit < 10 ng/ml (con riesgo de raquitismo y osteomalacia.)
 - Insuficiencia 20-30 ng/ml:
 - Significa sustrato suficiente para síntesis 1-25(OH)Vit-D.
 - Puede ser evaluada también por el aumento de los niveles de PTH
 - Niveles mínimos necesarios 30 ng/ml:
 - Para prevención de Fx OP.
 - Se asocian con el concepto de alteración del metabolismo mineral como con aquellos niveles relacionados con una absorción máxima de Ca y disminución de caídas, a la pérdida ósea y el riesgo de Fx OP (Dawson-Hughes. Osteop.Int-2005)

Vitamina D

Grupos de mayor riesgo de Deficiencia de Vit-D:

- Niños menores de 1 año.
- Adultos > 65 años.
- Otros factores de riesgo:
 - Piel más pigmentada o enf. de la piel.
 - Piel cubierta (motivos religiosos etc.)
 - Zona alejadas del ecuador.
 - Estación invernal.
 - obesidad.etc.

Vitamina D

- Las dosis diarias orales de Vit-D para prevenir el déficit varía según: la edad, factores de riesgo, tiempo de administración de Vit-D. Tipo de Vit-D utilizada (D_2 o D_3).
- La Vit- D_3 produce niveles de 25-OH Vit-D alrededor del 30% más elevados que iguales dosis de Vit- D_2 .

Vitamina D

- **Otros temas de investigación:**
 - **La importancia de la Vit-D sobre el pico de masa ósea.**
 - **Los niveles adecuados de Vit-D como coadyuvante de otros trat. de la OP.**

Vitamina D

Tanto la evolución del estado de la Vit-D como su corrección es un tema fundamental, reconociendo la actual controversia sobre que niveles de 25-OH Vit-D son los adecuados y sobre al dosis preventiva a utilizar.

Vitamina D: Aspectos Metodológicos

- La Vit-D no escapa a los problemas de estandarización, especificidad, sensibilidad, sensibilidad funcional, matriz, incertidumbre etc.
- Sin cromatografía previa los valores son más elevados, ya que no se separan los metabolitos que interfieren en la reacción.

Vitamina D: Métodos de Medición

- **Métodos directos sin cromatografía.**
(miden un 30% más que los cromatográficos).
- **Métodos cromatográficos a baja presión.**
- **Métodos cromatográficos a alta presión (HPLC).**
- **Inmunoensayos (RIA. ELISA).**
- **Métodos automáticos.**
- **Espectrometría de masa.**

Vitamina D: Aspectos Metodológicos

- **Ante esta diversidad de métodos y resultados entre unos y otros, los valores de estado nutricional de vitamina D o los valores de 25D alcanzados luego de una suplementación determinada (con colecalciferol o ergocalciferol) deben manejarse o interpretarse con precaución.**

Vitamina D: Aspectos Metodológicos

- Una aproximación a la interpretación de estos problemas son los trabajos publicados en donde se comparan distintas metodologías. En este trabajo (Lips. Osteoporos. Int 1999. 9:394-7) se describe que los métodos directos miden aproximadamente un 30% más que los métodos cromatográficos.

Vitamina D: Aspectos Metodológicos

Valores de 25D reportados por varios autores usando diversos métodos.

Autor	Referencia	Publicado ng/ml	"Corregido" ng/ml	Método
Chapuy y col.	N.Eng.J.Med1992	42	29	DIRECTO
Krall y col.	N.Engl.J.Med1989	38	26	DIRECTO
Dawson-Hughes	N.Engl.J.Med1997	44	31	DIRECTO
Tangpricha y col.	Am.J.Med.2002	35	25	DIRECTO
Vieth y col.	J.Clin.Endocr.Met.2003	24	24	RIA

Se detallan algunos trabajos muy citados en la literatura y sus respectivos métodos. Chapuy y col.1 consiguen valores de 42 ng/ml con 800 UI de colecalciferol partiendo de valores basales de 16 ng/ml. Estos valores son altos comparados con otros estudios en los que los pacientes han recibido las mismas dosis. Aplicando el factor de corrección correspondiente al uso de distinta metodología, el valor corregido a valores de RIA sería de 29 ng/ml.

Vitamina D: Aspectos Metodológicos

- Krall y col. (NEJM 1989) describen que a valores de 25D de 38 ng/ml la parathormona suprime su variación estacional; este valor sería de 26 ng/ml.
- Dawson-Hughes y col. alcanza valores de 44 ng/ml con 700 UI de colecalciferol, que corregido sería de 30,8 ng/ml.
- Un trabajo del grupo de Holick describe que a finales del invierno, en Boston, individuos mayores de 50 años, con suplementos de 400 UI, tienen una media de 35 ng/ml. (Am.J.Med 2002). Corrigiendo nuevamente, obtendríamos un valor de 25 ng/ml.

Vitamina D: Niveles Óptimos

- La 25D no está bajo control homeostático y sus niveles en sangre dependen de muchas variables ambientales (latitud, vestimenta, melanina, uso de pantallas solares, etc.).
- La mayoría de los kits sugieren un rango de normalidad de 9-10 hasta 40-50 ng/ml. Un valor de, por ejemplo, 14 ng/ml puede ser frecuente, pero no “normal”.
- Desde hace unos años se ha intentado incorporar el concepto de niveles “saludables” y no “normales” de 25D

Vitamina D: Niveles Óptimos

- **Distintos criterios han sido usados para hallar un valor óptimo (o de "corte") de 25D:**
 - 1) Correlación entre 25D y 1,25-dihidroxitamina D (1,25D): el valor óptimo sería la concentración de 25D por sobre el cual la 1,25D ya no aumenta.**
 - 2) Valor de 25D hasta que la 1,25D aumenta luego de suplementación con colecalciferol.**
 - 3) Relación positiva entre 25D y densidad mineral ósea: el valor de 25D por sobre el cual la asociación entre 25D y densidad mineral llega a un plateau.**
 - 4) Valor de 25D por debajo del cual la PTH empieza a aumentar poblacionalmente. Por encima de ese valor, la relación PTH vs. 25D llega a un plateau.**
- El criterio número 4 es el que más ha sido citado en la literatura.**

Vitamina D: Niveles Óptimos

- En un intento de simplificar ésta y otras clasificaciones, Hollis ha sugerido definir como:
- Deficiencia de vitamina D a todo valor menor a 30 ng/ml.
- Niveles adecuados de 30 a 100 ng/ml.
- Toxicidad a valores mayores a 100 ng/ml. (Hollis D.J.Nutr. 2005).

Vitamina D: Niveles Óptimos

- **Al seleccionar trabajos en donde se utiliza la misma metodología para medir 25D, surgen evidencias que reafirman los 30 ng/ml como valor de corte.** (Chapuy Osteopor Int.1997; Heaney J.Am.Coll.Nutr.2003)
- **El trabajo de Trivedi y col., (Br.Med.J.2003) en donde el efecto antifractura es obtenido a valores cercanos a 30 ng/ml.**
- **Bischoff-Ferrari y col., (Am.J.Med.2004) en el cual los cambios máximos de densidad mineral ósea se dan en estos valores de 25D.**

Vitamina D: Niveles Óptimos

CONCLUSIONES:

- Son pre-requisitos indispensables para la estandarización de un ensayo la existencia de un estándar de referencia internacional y un método de referencia.
- En el caso de la 25D ambos requisitos no están disponibles, por lo que es muy difícil la comparación entre ensayos.
- Son muy útiles en estos casos los controles de calidad internacionales y los trabajos de comparación de distintos métodos.
- Dejando de lado estas dificultades, existen evidencias de que el valor óptimo de 25D debe ser mayor o igual a 30 ng/ml.

Vitamina D y OP

Calcio y vitamina D en el tratamiento de la OP:

- **Bischoff-Ferrari (JAMA 2005 Metanálisis)** a dosis de 700-800 UI/día Vit-D: Reducción del riesgo Fx cadera 26% y Fx V. 23%. Con dosis más bajas de vitamina D, por debajo de 400 UI/día, no se observaba protección frente a las fracturas.
- **Boonen (J.Clin. Endocrinol. Metab. 2007)** reducción del riesgo de fractura del 25% en los pacientes que habían recibido calcio y vitamina D frente a los que solo habían tomado vitamina D.
- **Otro meta-análisis(29 estudios)** una reducción del 12% en el riesgo de sufrir nuevas Fx por fragilidad.

Vitamina D y OP

- **Suplementos de Vit-D reducen el riesgo de caídas lo cual influye indirectamente en la reducción del riesgo de fractura.**
- **La Vit-D corregía el riesgo de caídas en un 22% (OR ajustado: 0,78; IC:95%: 0,64-0,92) comparado con los pacientes que habían recibido calcio solamente o placebo.**

Bichff-Ferrari y col. (Effect of vitamina D on falls: a meta-analysis. JAMA 2004)

Vitamina D

Osteoporos Int (2009) 20:239–244
DOI 10.1007/s00198-008-0650-y

ORIGINAL ARTICLE

Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis

S. Adami • S. Giannini • G. Bianchi • L. Sinigaglia •
O. Di Munno • C. E. Fiore • S. Minisola • M. Rossini

la repleción de vitamina D Óptima parecen ser necesarias para maximizar la respuesta a antirresortivos tanto en términos de cambios de BMD como en términos de la eficacia de antifractura.

Res
©

Vit-D y Estudios Pivótales

- **ALN (FIT): dan Ca(500mg, si baja ingesta) y 250 UI Vit-D.**
- **RSD (VERT-HIP) Ca 1.000 mg y 500 UI /día Vit-D (Si Vit-D < 16ng/ml o 40 nmol/l).**
 - **VERT (Reginster) necesitaron suplementación 35% (similar en ambos grupos)**
 - A los 6 meses el n° de paciente por debajo de estos niveles descendió 25% (no previno la pérdida ósea en grupo placebo).**
 - **VERT-USA (Harris): aportan Vit-D solo al 9% (tenían cifras <40 nmol/l)**

Vit-D y Estudios Pivótales

- **IBN (Chesnut):** dan a todos 500 mg. Ca y 400 UI Vit-D y no hablan de cifras.
- **ZLN-HORIZON (Black):** Ca 100-1500 mg y Vit-D 400-1200 UI/día. (no comentan cifras).
- **RLX-MORE (Ettinger):** dan a todos 500 mg. Ca y 400-600 UI Vit-D, no explican nada mas y no dan dosis ni resultados. Solo comentan en la discusión que Ca y Vit-D actúan sobre las Fx y dan referencias.
- **CT-PROOF (Chesnut):** a todos 1.000 mg. Ca y 400 UI/día de Vit-D

Vit-D y Estudios Pivótales

- **TERIPARATIDA (Neer):** dan 1.000 mg Ca. y 400-1200 UI/día Vit-D, no explican como y en el articulo ponen que los 3 grupos de Trat. basalmente eran similares, pero pone datos no mostrados.
- **PTH 1-84 (Greenspan):** a todos le dan 700 mg de Ca y 400 UI/día de Vit-D.

Vit-D y Estudios Pivótales

- rSr FIRST (SOTI-TROPOS) (Reginster): - - De 2 semanas a 6 meses, previo a la entrada en el protocolo.
- Recibían: 0, 500 o 1.000 mg. Ca hasta alcanzar la ingesta diaria total superior a 1.000 mg. Ca/día.
- Vit-D según sus niveles sericos recibían:
 - 800 UI/día si Vit-D < 45 nmol/l y
 - 400 UI/día si Vit-D todas las demás.
- Aquellos con déficit severo <30 nmol/l el Trat. al menos 3 meses.

	<u>basal</u>	<u>punto final</u>	
25OH Vit-D	68,1 ± 23,5	64,3 ± 20	nmol/l para rSr
	69,4 ± 21	65,1 ± 20,4	" " placebo

Vitamina D

Dosis publicadas:

- Existen una variedad de dosis de Vit-D publicadas en la literatura:
- Diarias (400-600; 800-1.000 y >2.000/día).
- Dosis semanales, mensuales, cada varios meses, etc.

Vitamina D

Se recomiendan más dosis de vit-D en:

- **Ancianos (disminución síntesis Vit-D en piel)**
- **Diferencias en americanos de origen africano y europeo. (requieren aporte más altos los afroamericanos).**
- **Asiáticos: pueden tener también exigencias más altas.**

Estas diferencias de la dosis requerida pueden reflejar diferencias del contenido de melanina cutánea

Factores que Afectan a los Niveles Vit-D

- La latitud.
- La estación del año.
- El tiempo de día.
- La contaminación atmosférica.
- Contenido de melanina.
- Filtros solares.
- Edad.
- Ropa que cubre el cuerpo.
- Obesidad.
- Medicamentos pueden bajar los niveles de 25D: anticonvulsivantes, corticoides, cimetidina, anti-Tbc y orlistat(*).
- Aumentan la 25D: diuréticos tiazidicos, atorvastatina

Vitamina D

- Hay una gran variabilidad individual en los niveles de Vit-D en la practica clínica.
- Niveles normales no pueden ser alcanzaos por diversas terapéuticas estándar.
- Hay que medir la Vit-D para comprobarlo
- No hay ningún sustituto de medir los niveles de Vit-D para establecer su depleción.

**Vitamin D therapy in clinical practice. One dose does not fit all.
P. J. Ryan. Int J Clin Pract, November 2007, 61, 11, 1894–1899**

41 pacientes con Vit-D baja:

- **Fueron suplementadas con 1.000 mg Ca y 800 UI de Vit-D.**
- **Pretratamiento:**
 - **Vit-D: 24 nmol/l (SD 16)**
- **Postratamiento:**
 - **Vit-D: 62 nmol/l (SD 28)**

A

Vitamin D therapy in clinical practice. One dose does not fit all.

P. J. Ryan. Int J Clin Pract, November 2007, 61, 11, 1894–1899

Table 2 Vitamin D levels (nmol/l) in patients treated with 1.000 mg Calcio y 400 UI de Vitamina D al día.

Vitamin D level	n (%)
< 30	4 (10)
< 40	9 (22)
< 50	13 (27)
< 60	21 (41)
< 70	26 (63)
< 80	33 (81)

Vitamin D therapy in clinical practice. One dose does not fit all.
P. J. Ryan. Int J Clin Pract, November 2007, 61, 11, 1894–1899

Table 3 Range of responses of vitamin D levels (nmol/l)

1.000 mg Calcio y 400 UI de Vitamina D al día.

Vitamin D increase	n
< 20	7/41
20–29	8/41
30–39	8/41
40–49	8/41
50–59	10/41

Vitamina-D (Niveles de Respuesta)

En el estudio MORE:

Los niveles de Vit-D se elevaron:

- En 58 nmol/l cuando la basal era <25 nmol/l.**
- En 39 nmol/l cuando la basal estaba entre 25-50 nmol/l.**
- En 13,5 nmol/l cuando la basal era >50 nmol/l.**

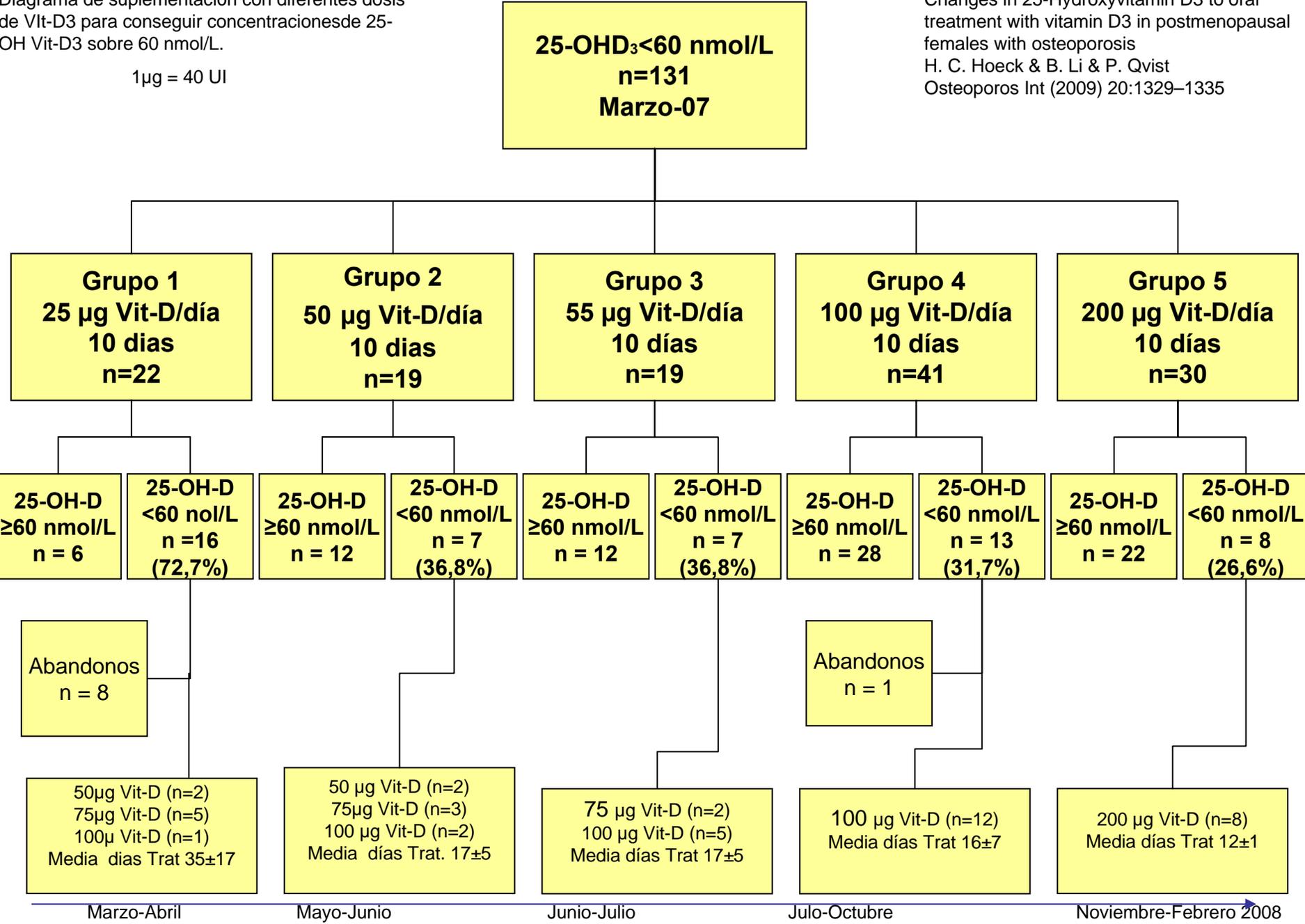
Vitamina D

- **El tratamiento convencional mejora los niveles de 25 OH Vit-D pero todavía deja a algún paciente con insuficiencia significativa.** (Ryan 2007).
- **Otros estudios consideran una amplia variabilidad en la curva de respuesta de dosis de Vit-D y de la concentración basal de 25 OH Vit-D.** (Aloia 2008).

Diagrama de suplementación con diferentes dosis de Vit-D3 para conseguir concentraciones de 25-OH Vit-D3 sobre 60 nmol/L.

1µg = 40 UI

Changes in 25-Hydroxyvitamin D3 to oral treatment with vitamin D3 in postmenopausal females with osteoporosis
 H. C. Hoek & B. Li & P. Qvist
 Osteoporos Int (2009) 20:1329–1335



Baseline characteristics by treatment group of the 131 females and the changes in the different variables after 10 days treatment with vitamin D3 a

Treatment group

Variable	Group 1 (n=22)		Group 2 (n=19)		Group 3 (n=19)		Group 4 (n=41)		Group 5 (n=30)	
	Baseline	25 µg ^e Vitamin D3	Baseline	50 µg Vitamin D3	Baseline	75 µg Vitamin D3	Baseline	100 µg Vitamin D3	Baseline	200 µg Vitamin D3
25-OHD ₃ (nmol/L)	33.2±12.6 ^b	51.0±13.0 ^f	46.7±12.3	65.8±11.2 ^f	41.6±12.0	67.4±12.8 ^f	47.5±8.7	66.3±13.4 ^f	42.1±11.3	71.2±15.3 ^f
PTH (pg/mL)	66.8±24.3 ^b	57.1±15.6 ^f	46.6±12.7	45.4±14.3	43.7±12.4	48.1±15.0	49.2±11.7	49.1±13.2	52.2±11.8	49.8±10.6
Calcium (mmol/L)	2.30±0.08	2.33±0.07 ^f	2.28±0.09	2.31±0.05	2.27±0.06	2.28±0.04	2.26±0.09	2.30±0.09 ^f	2.19±0.06 ^b	2.25±0.06 ^f
Alk Phos (U/L)	224±50 ^e	264±99	188±41	204±49 ^f	204±94	201±82	194±64	194±50	175±46	180±52
Creatinine (µmol/L)	74.5±14.7 ^d	76.7±13.7	68.9±12.0	68.9±9.4	74.7±13.5 ^d	72.6±16.3	65.9±12.2	65.9±13.0	62.0±8.9	65.3±9.0
Age (year)	70.6±5.8	NA	66.7±4.0	NA	68.7±4.5	NA	70.0±4.5	NA	66.9±3.4	NA
BMI (kg/m ²)	27.2±3.5	NA	26.8±4.5	NA	25.9±4.2	NA	25.5±3.6	NA	27.4±5.0	NA

25-OHD₃ 25-hydroxyvitamin D3, PTH parathyroid hormone, Alk Phos alkaline phosphatase, BMI body mass index, NA not applicable

^a All values are mean ± standard deviation

^b Significantly different from baseline values in groups 2–5 (ANOVA; $p < 0.02$)

^c Significantly different from baseline values in group 2, 4 and 5 (ANOVA; $p < 0.05$)

^d Significantly different from baseline values in group 4 and 5 (ANOVA; $p < 0.01$)

^e 1 µg = 40 IU

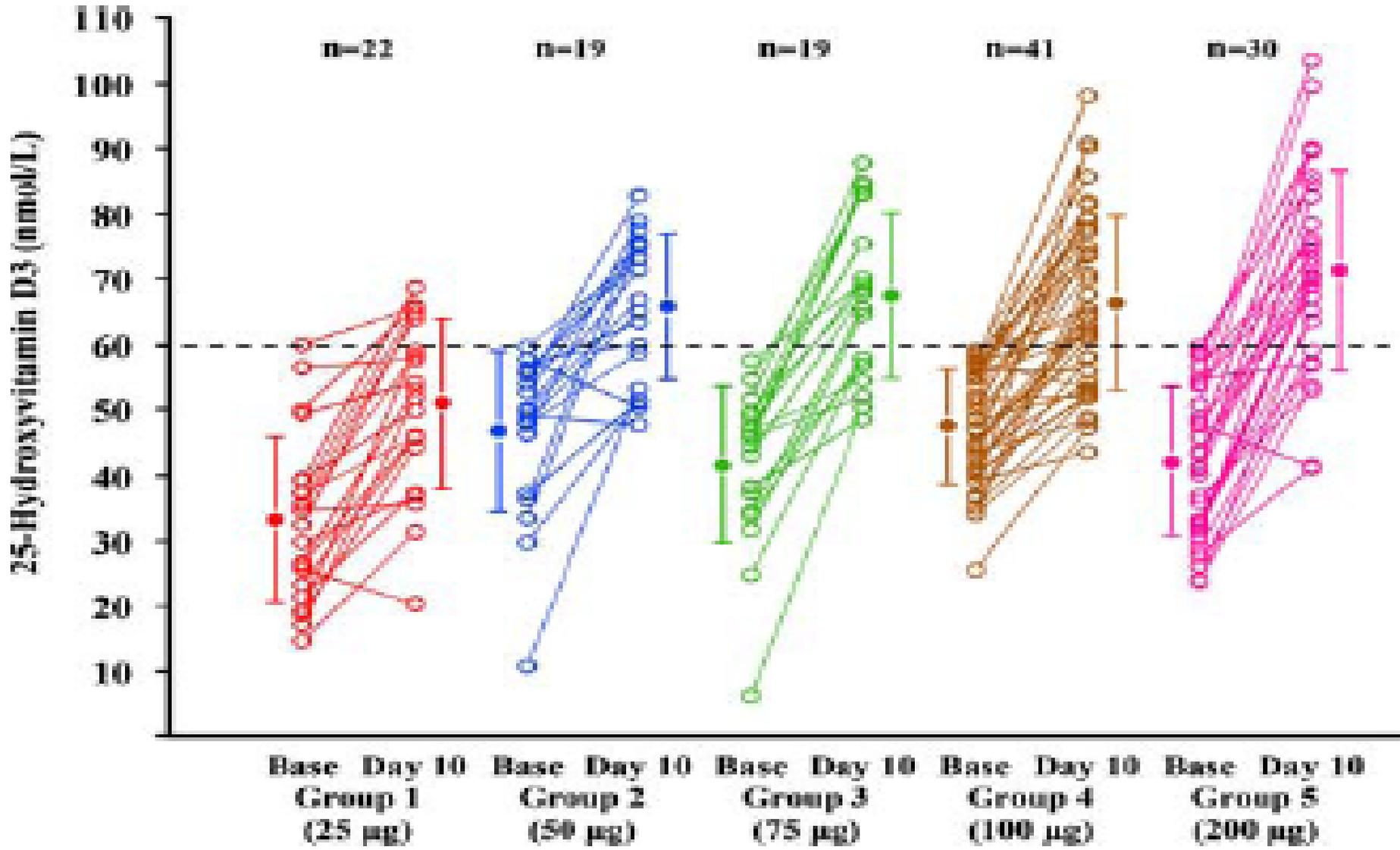
^f Significantly different from baseline (paired *t*-test; $p < 0.05$)

^g Significantly different from baseline values in group 1–4 (ANOVA; $p < 0.001$)

A

Changes in 25-Hydroxyvitamin D3 to oral treatment with vitamin D3 in postmenopausal females with osteoporosis. H. C. Hoecck & B. Li & P. Qvist. Osteoporos Int (2009) 20:1329–1335

The response in 25-OHD3 concentrations after 10 days of treatment



Vitamina D

Resumen:

En las dosis de vitamina D hay que diferenciar entre:

- Estudios poblacionales para prevenir déficit de Vit-D (por la estación del año, la latitud, edad, etc..)
- La dosis a aportar a un paciente (con nombre y apellidos) que tenemos en nuestra consulta.

Vitamina D

Resumen. Dosis Individualizadas:

- **Independientemente de los problemas en la determinación de la 25-OH Vit-D.**
- **Los niveles recomendados son: 30 ng/ml.**
- **Hay una serie de pacientes en los que se recomiendan mayor dosis de Vit-D.**
- **Hay una serie de factores que afectan a los niveles de 25-OH Vit-D.**

Vitamina D

- **La cinética de la Vit-D no es lineal: 1.000 UI /día elevan considerablemente los niveles bajos de 25D, pero una dosis similar no aumenta los niveles basales más altos, en un incremento similar.**
- **Pacientes de piel morena, grandes, obesos y mayores requieren dosis de mantenimiento más altas que los pacientes de piel clara, pequeños, delgados o más jóvenes.**

Vitamina D

Resumen. Dosis Individualizadas:

- **Hay una respuesta individual a las dosis de Vit-D, que depende también de las dosis basales.**
- **Si disponemos para determinar los niveles de 25-OH Vit-D: creo que es mejor individualizar la dosis.**

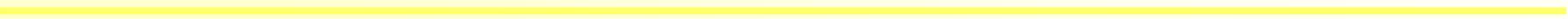
Muchas gracias por su atencion



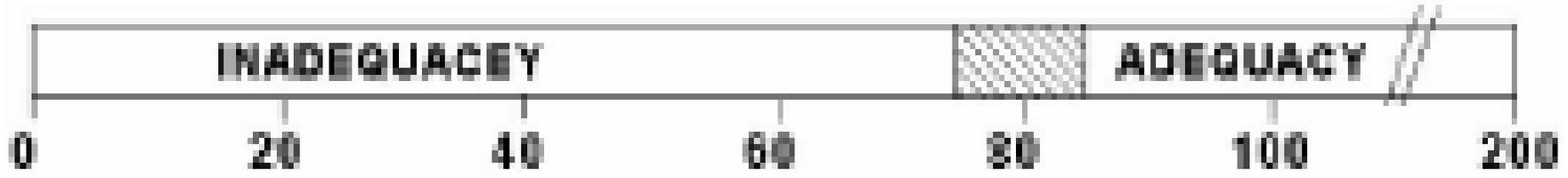


12/12/2017 www.123000000.com





25-OH-Vitamin D (nmol/L)



25-OH-Vitamin D (ng/mL)

