

Calcio, vitamina D y salud ósea

Antonio G. García y Luis Gandía Juan.

Instituto Fundación Teófilo Hernando, Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma de Madrid.

Resumen

Se revisa aquí el estado de la cuestión de los suplementos de calcio y vitamina D para combatir, profiláctica o terapéuticamente, la pérdida de masa ósea en diversas situaciones fisiopatológicas, con énfasis en la osteoporosis. La salud del hueso en cualquier edad depende de un aporte correcto de calcio y vitamina D. Se hace seguidamente un apunte sobre la absorción y eliminación del calcio en situaciones fisiológicas y patológicas, y el papel regulador de la vitamina D y la hormona paratiroidea. Se resume después el papel del calcio en el remodelado óseo para culminar con una breve descripción del elevado impacto socio sanitario y económico de la osteoporosis, con el elevado riesgo de fracturas. Precisamente, es la prevención de fracturas el objetivo central del uso de sales de calcio combinadas con vitamina D.

Algunos de esos preparados se disocian mejor que otros a distintos pH del estómago o el duodeno, para formar calcio libre ionizado que se absorbe mejor en el tramo intestinal. Tal es el caso del pidolato de calcio combinado con vitamina D (Osvical D) que, además, contiene las proporciones de ambos compuestos activos sugeridos por la Sociedad Española de Reumatología (SER): 1.200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D al día, administrados en dos dosis. Estas cifras coinciden con los valores de calcio y vitamina D que se encuentran en un sobre granulado de Osvical D, 600 mg de calcio y 400 UI de vitamina D, para tomar el contenido de un sobre dos veces al día.

Las recomendaciones de la SER para la administración de calcio combinado con vitamina D son las siguientes: (a) pacientes con osteoporosis; (b) personas mayores de 65 años con riesgo de fractura; (c) personas con déficit de vitamina D; (d) personas con una exposición solar exigua; y (e) personas con un aporte de calcio inadecuado (menos de 700-800 mg/día). Cabe señalar por último que la administración de calcio o vitamina D por separado no es eficaz para la reducción de fracturas por fragilidad en personas no institucionalizadas. Sin embargo, la administración combinada de ambos si que reduce el riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera.

1.- INTRODUCCIÓN¹

Dicen los Institutos Nacionales de Salud Pública de los EEUU, por boca de su Centro Nacional de Información sobre la Osteoporosis y las Enfermedades Óseas, que el calcio y la vitamina D son importantes a toda edad. Y lo son para mantener fuertes y saludables los huesos del organismo. Tiene interés este aserto porque lo hace una prestigiosa institución amparada por los denominados Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) y de su Instituto de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel así como el Instituto de Envejecimiento.

En numerosos artículos científicos se indica que el consumo inadecuado de calcio durante toda la vida, está relacionado con la disminución de la densidad ósea y un alto índice de fracturas osteoporóticas. Resulta llamativo el hecho de que en los EEUU y la UE incluida España, las numerosas encuestas

nutricionales en la población, concluyan que se ingieren cantidades insuficientes de calcio con la dieta habitual. Los requerimientos de calcio en las distintas edades de la vida se reflejan en la tabla 1.

Más llamativa, si cabe, es la observación de que en un país soleado como España exista un déficit de vitamina D en la población general. Ello podría explicar la elevada incidencia y prevalencia de la osteoporosis en países de la UE, incluida España.

En este estudio enfocamos el problema, desde perspectivas fisiológicas y patológicas, de la homeostasia del calcio en el organismo, y el papel que juega la vitamina D en ambas condiciones. Analizaremos luego el problema de los requerimientos de calcio y vitamina D en la población en general y en la osteoporosis en particular, así como la farmacocinética de las sales de calcio (en particular del pidolato de calcio) y la vitamina D y sus indicaciones.

Tabla 1. Requerimiento diario del consumo de calcio en las distintas etapas de la vida (fuente NIH-2018)

Requerimiento diario del consumo de calcio	
Grupo de edad o etapa de la vida	Calcio (mg/día)
Bebés de 0 a 6 meses	200
Bebés de 6 a 12 meses	260
1 a 3 años	700
4 a 8 años	1.000
9 a 13 años	1.300
14 a 18 años	1.300
19 a 30 años	1.000
31 a 50 años	1.000
51 a 70 años, hombres	1.000
51 a 70 años, mujeres	1.200
Más de 70 años	1.200
14 a 18 años, embarazadas/amamantando	1.300
19 a 50 años embarazadas/amamantando	1.000

2.- EL CATIÓN CALCIO: UNA PLÉYADE DE FUNCIONES FISIOLÓGICAS²

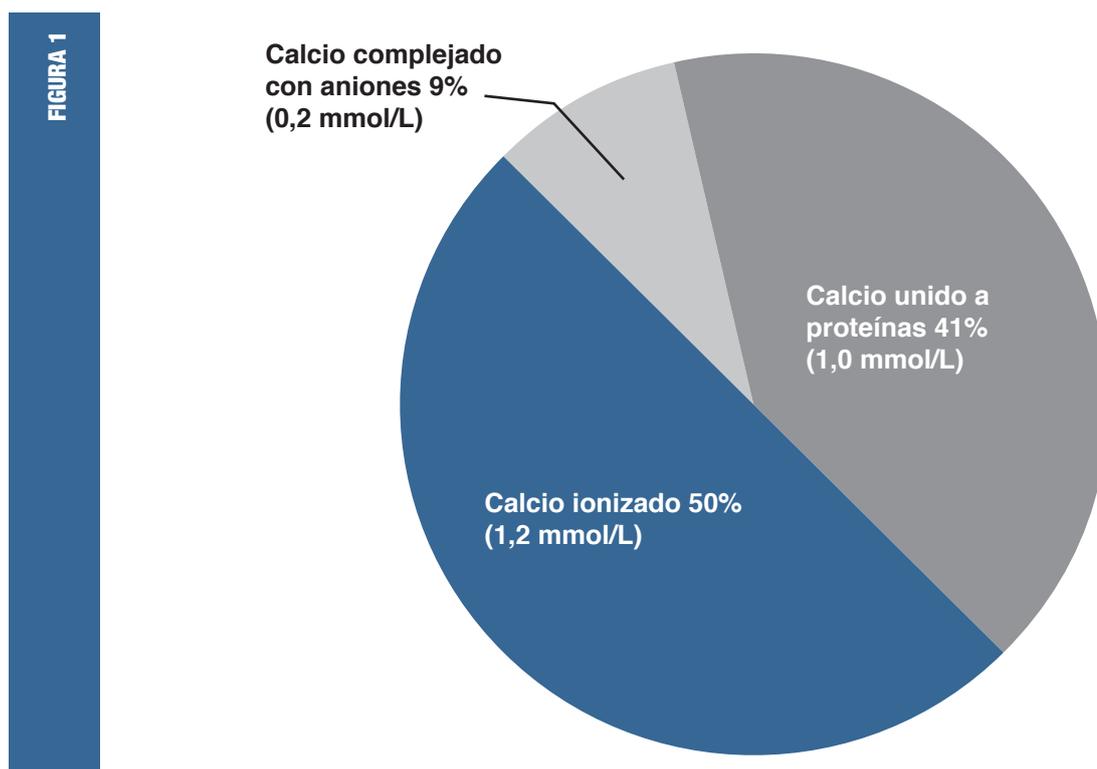
El catión calcio desempeña funciones fisiológicas en prácticamente cada célula del organismo. Su papel como mensajero intracelular abarca la contracción del corazón, vasos, músculo liso y músculo esquelético; la comunicación neuronal sináptica localmente mediada por la liberación de neurotransmisores; la excitabilidad neuronal; la comunicación entre células y tejidos a distancia, mediada por la liberación de hormonas; o la coagulación sanguínea, entre otras muchas funciones. Esta vasta gama de funciones fisiológicas se realiza únicamente con el 0,1% del calcio corporal total del líquido extracelular y por el 1% del calcio almacenado intracelularmente; el 99% restante se encuentra depositado en el hueso.

Obviamente, con esta rica variedad de funciones, los niveles circulantes del calcio, los extracelulares y los intracelulares, tienen que mantenerse en límites normales; y lo hacen mediante exquisitos mecanismos de control. Los niveles de calcio de estos dos últimos compartimentos

dependen de sus concentraciones en el plasma sanguíneo, en el que se presenta en tres formas (figura 1): (1) el 41% (1 mmol/L) no es difusible a través de las membranas capilares por encontrarse unido a proteínas plasmáticas; (2) alrededor del 9% (0,2 mmol/L) es difusible pero está unido a sustancias aniónicas del tipo citrato y fosfato, presentes en el plasma y el líquido intersticial y, por ello, no está ionizado; (3) el 50% restante está libre y ionizado y por ello es difusible a través de las membranas capilares. Este 50% del calcio difusible en forma ionizada (1,2 mmol/L o 2,4 mEq/L) es el verdadero protagonista en el control de las funciones fisiológicas antes mencionadas, así como de la formación del hueso.

Puesto que el presente estudio hace énfasis en los aspectos farmacocinéticos del pidolato de calcio, comparado con otras sales de calcio, para entenderlos es conveniente que antes recordemos los mecanismos fisiológicos que regulan la absorción gastroenteral y la eliminación del calcio, así como la necesidad de mantener constantes los niveles fisiológicos del catión en sangre.

Figura 1. Formas en las que se encuentra el calcio en el plasma sanguíneo: difusible pero no ionizado, unido a proteínas plasmáticas y difusible pero ionizado. La concentración de calcio en el líquido intersticial extracelular es de 1,2 mmol/L (2,4 mEq/L, pues es un catión divalente), la mitad del calcio plasmático total (adaptada de Guyton y Hall, 2016).



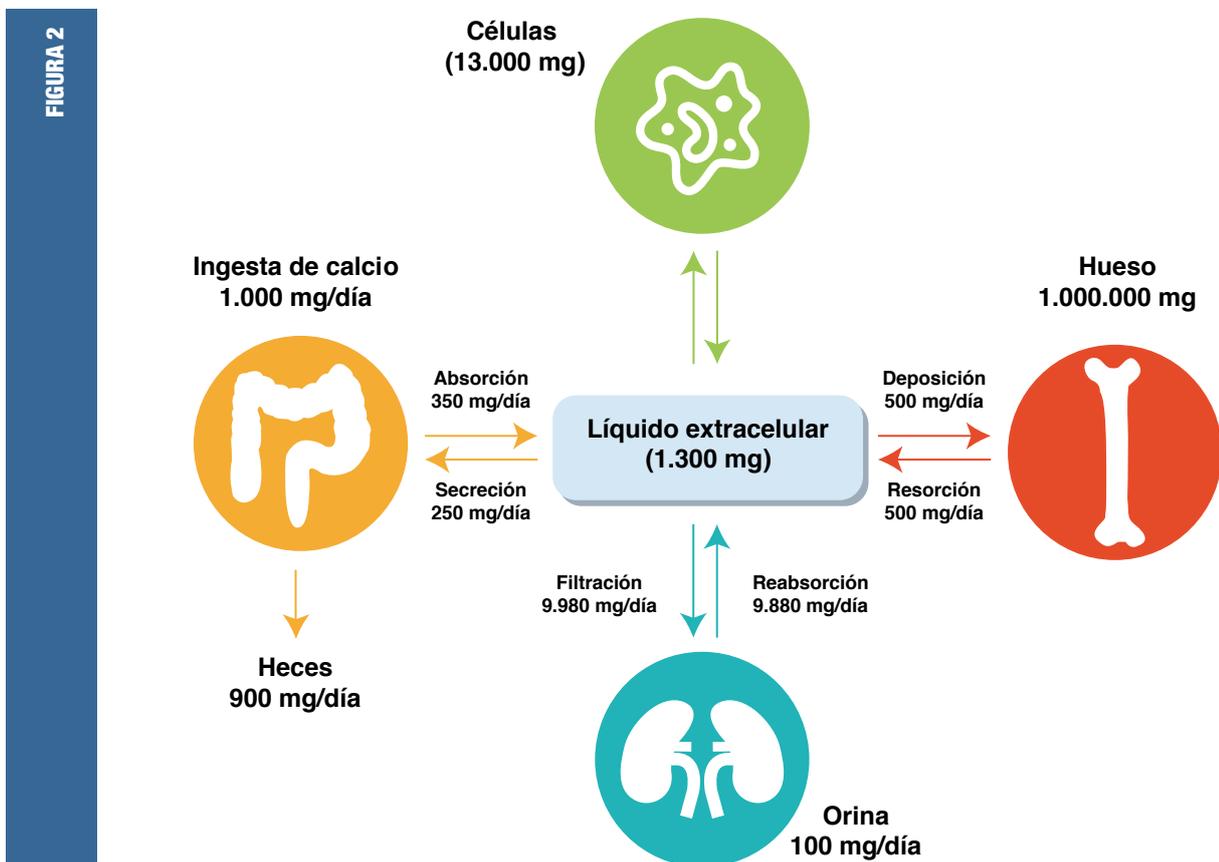
3.- ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN DEL CALCIO: REGULACIÓN POR LA VITAMINA D Y LA HORMONA PARATIROIDEA²

La ingesta dietética de calcio es alrededor de 1000 mg/día, cantidad presente en aproximadamente 1 litro de leche. En la figura 2 se muestra la circulación en el organismo del calcio ingerido. Al ser polar y estar ionizado, el calcio no atraviesa las membranas celulares lipóideas. O sea, que de no ser por la vitamina D que favorece la absorción del 35% del calcio ingerido a nivel del tracto enteral, todo el calcio de la dieta se eliminaría por las heces. No todo el calcio presente en el tramo digestivo proviene de la dieta ya que el calcio de las secreciones gastrointestinales y las cé-

lulas mucosas que mueren, supone otros 250 mg/día adicionales. Así, pues, el total de calcio eliminando por las heces es de 900 mg/día (figura 2). En tramos más distales del intestino delgado hay una fracción de calcio que se absorbe por difusión pasiva.

La fracción del calcio ingerido que se elimina por orina alcanza el 10% (100 mg/día). Las fracciones de calcio plasmático que se filtran por el glomérulo renal son la combinada con aniones (9%) y la ionizada (50%); la fracción de calcio unida a proteínas plasmática (41%) no se filtra por los capilares glomerulares. En condiciones normales los túbulos renales reabsorben el 99% del calcio filtrado (Figura 2); ello acontece en el túbulo proximal, el asa de Henle, y el túbulo distal. Si la concentración del calcio circulante desciende, la reabsorción tubular del calcio aumenta; y viceversa, si el calcio plasmático aumenta, disminuye su eliminación

Figura 2. Intercambio del calcio entre los diferentes compartimentos tisulares en una persona que ingiere 1000 mg de calcio por día. Aunque la mayor parte del calcio ingerido se elimina por las heces, cabe resaltar que el riñón puede también contribuir a la eliminación de notables cantidades de calcio; de hecho el riñón filtra 10 gramos de calcio al día, pero la mayor parte se reabsorbe a nivel tubular, eliminándose tan solo 100 mg/día (adaptado de Guyton y Hall, 2016).



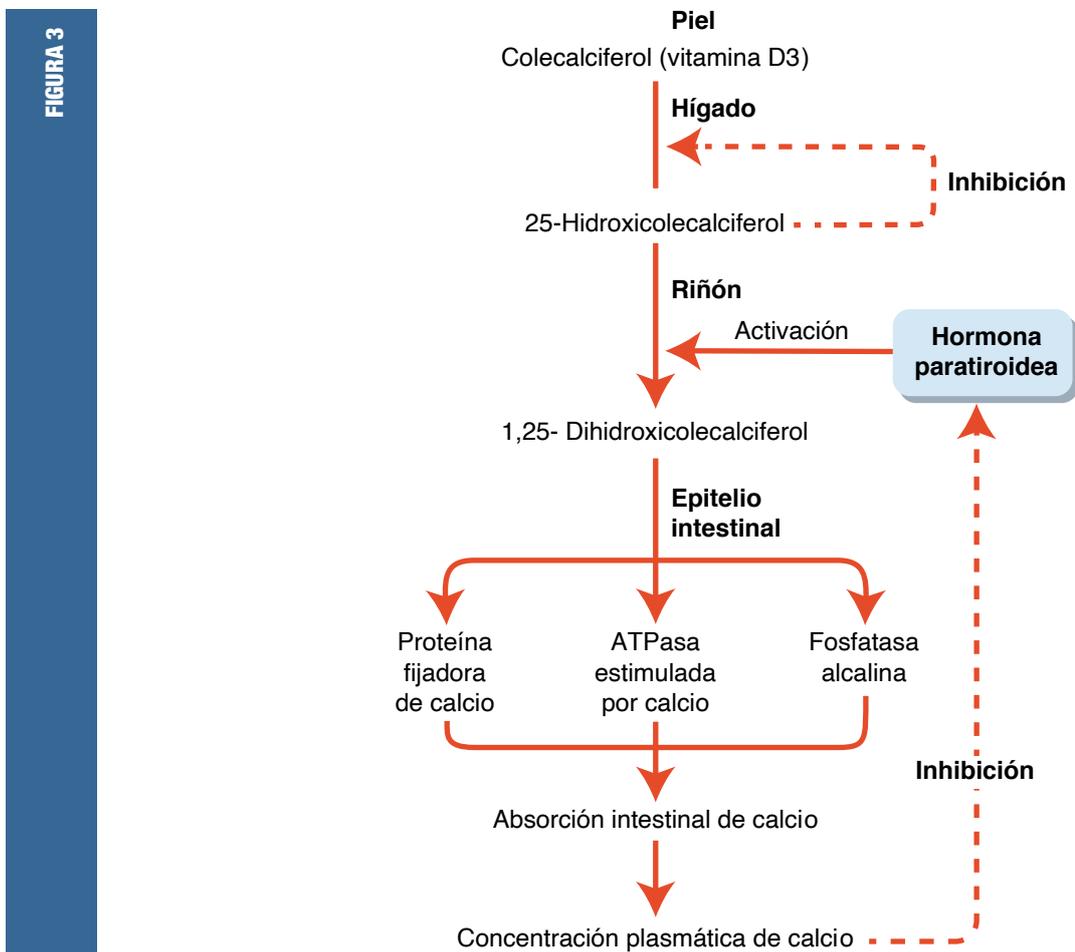
renal por incrementarse considerablemente su excreción renal. Estos trasiegos renales de calcio están controlados por la vitamina D y la hormona paratiroidea (PTH, de sus siglas en inglés).

Los niveles fisiológicos del calcio circulante se mantienen con un curioso intercambio entre el calcio óseo y el líquido extracelular. La fracción del calcio óseo intercambiable es tan solo del 0,4 al 1%, que se encuentra en forma de sales de fosfato y otras sales amorfas de calcio. Este intercambio se demuestra con un sencillo experimento: la elevación brusca del calcio plasmático mediante la inyección intravenosa de una sal soluble de calcio, o su disminución en sangre, son transitorias; al cabo de media o una hora, los niveles fisiológicos del calcio circulante se restablecen gracias al intercambio entre el calcio extracelular y el calcio óseo intercambiable. La importancia de este eficaz

sistema de tamponamiento del calcio extracelular se pone de manifiesto por el hecho de que la elevación o depresión de los niveles de calcio tienen considerables efectos adversos sobre la excitabilidad neuronal, muscular y cardíaca. La vitamina D, la hormona PTH, y en menor grado la calcitonina, contribuyen a esta crucial regulación.

La forma activa de la vitamina D, el 1,25-dihidroxicolecalciferol, induce la formación de una proteína fijadora de calcio en las células epiteliales intestinales; esta proteína transporta el calcio desde la luz intestinal hasta el citosol y, seguidamente, el calcio difunde al espacio extracelular a través de la membrana basolateral de la célula. Asimismo, la vitamina D aumenta la reabsorción del calcio filtrado a través de las células epiteliales de los túbulos renales, aunque este mecanismo de “ahorro” de calcio no es significativo.

Figura 3. Activación de la vitamina D3 para la formación de su forma activa, 1,25-dihidroxicolecalciferol, y su función reguladora de la concentración plasmática del calcio. (adaptada de Guyton y Hall, 2016).



La hormona PTH desempeña una función esencial en el control de las concentraciones extracelulares de calcio y fosfato; lo hace mediante la regulación de la absorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de estos iones entre el hueso y el líquido extracelular. La PTH aumenta la concentración de calcio plasmático por dos mecanismos a saber, el aumento de la resorción de calcio óseo (indirectamente, por el incremento de la síntesis de vitamina D) y la disminución de la excreción renal del catión a nivel tubular distal.

Finalmente, cabe mencionar el papel regulador de la calcitonina tiroidea aunque sus efectos son nimios, ya que el descenso del calcio plasmático inducido por la calcitonina se compensa rápidamente con el aumento de la secreción de PTH. La figura 3 resume la interacción entre la vitamina D y la PTH en la regulación de la absorción del calcio intestinal.

4.- CALCIO Y HUESO²

El hueso está constituido por una resistente matriz orgánica y sales de calcio, en cantidades relativas del 30% y 70%, respectivamente. La matriz está formada por fibras de colágeno (90-95%), condroitín sulfato y ácido hialurónico. Las sales cristalinas de hidroxiapatita se componen fundamentalmente de calcio y fosfato.

La formación y depósito de hueso se realiza por los osteoblastos y su resorción corre a cargo de los osteoclastos; ambos procesos funcionan normalmente en equilibrio, en un proceso de remodelado óseo permanente que sirve para adaptar la resistencia del hueso a distintas situaciones de carga (Guyton y Hall, 2016)

5.- ALTERACIONES DE LA DINÁMICA DEL CALCIO: CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS²

En un determinado momento, la cantidad de calcio que se absorbe en los líquidos corporales, o se pierde desde los mismos, puede llegar a 0,3 gramos en 1 hora. Considerando que el líquido extracelular contiene 1 gramo de calcio,

la adición o retirada brusca de 0,3 gramos de calcio de este compartimento puede ocasionar una hipercalcemia o hipocalcemia graves. La hipercalcemia puede originarse por exceso de ingestión de calcio y de vitamina D con la dieta. Ello puede ocasionar depresión del sistema nervioso, disminución del intervalo QT del electrocardiograma, anorexia o estreñimiento por disminución de la contracción del músculo liso intestinal. En el caso de una diarrea duradera pueden secretarse con los jugos intestinales varios gramos de calcio que se pierden por las heces. Ello conduce a un aumento de la excitabilidad neuronal, que puede provocar una contracción tetánica muscular cuando las concentraciones plasmáticas de calcio descienden de su nivel normal de 9,4 mg/dL hasta alrededor de 6 mg/dL.

Para prevenir estas drásticas oscilaciones del calcio sanguíneo, el organismo recurre prontamente a las sales de calcio intercambiables del hueso y las mitocondrias del hígado e intestino. En caso de hipercalcemia se deposita más calcio en hueso y tejidos; en el caso opuesto de hipocalcemia, se moviliza calcio desde estas estructuras hacia la sangre. Esta primera y rápida línea de defensa se complementa con el control hormonal de los trasiegos de calcio entre los distintos compartimentos. Por ejemplo, la hipercalcemia de lugar a una disminución de la secreción de PTH en pocos minutos. Durante prolongados periodos de exceso o deficiencia de calcio, es la PTH la principal responsable del mantenimiento del calcio plasmático en niveles normales, movilizándolo el calcio intercambiable óseo. Sin embargo, en periodos prolongados de deficiente aporte de calcio, la reserva ósea del calcio puede agotarse. En este caso, el control a largo plazo de los niveles extracelulares de calcio reside casi completamente en el control de la absorción del calcio por la PTH y la vitamina D, así como por su eliminación renal.

Cabe reseñar que la regulación de la calcemia se encuentra alterada en un buen número de procesos patológicos; entre otros, el hiper e hipoparatiroidismo, el raquitismo, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía bariátrica, o el uso de glucocorticoides. Pero es la osteoporosis la más común de las enfermedades óseas en el adulto, particularmente en edades avanzadas, en las que está alterada la homeostasis del calcio en el organismo (Guyton y Hall, 2016).

6.- OSTEOPOROSIS: IMPACTO SOCIO-SANITARIO Y ECONÓMICO³⁻⁸

La osteoporosis es una enfermedad esquelética difusa; se caracteriza por una disminución de la resistencia ósea, un concepto que engloba factores relacionados con la densidad mineral ósea (DMO) y la calidad del tejido óseo. Ello conlleva un mayor riesgo de fracturas por fragilidad, producidas por un traumatismo de bajo impacto, como en el caso de una caída. Las fracturas más frecuentes y relevantes son las del fémur proximal, la columna vertebral y el antebrazo distal (Kanis y col., 2001). El objetivo principal en el manejo de la osteoporosis es la prevención de fracturas; de ahí que sea prioritario identificar a los individuos con mayor riesgo de fracturas (Black y Rosen, 2016).

En España, la incidencia de fracturas por osteoporosis está aumentando; ello se debe fundamentalmente a la mayor esperanza de vida (Azagra y col., 2014). Así, en un estudio se encontró que en 2010 había en España 1,9 millones de mujeres y 0,4 millones de hombres, mayores de 50 años, que padecían osteoporosis (Hernlund y col., 2013). Esta alta incidencia se asoció a 204.000 nuevas fracturas que ocasionaron un gasto de 2.842 millones de euros (un 2,8 % del gasto sanitario en España). Una pro-

yección de estas cifras al año 2.025 prevé un aumento en la incidencia de fracturas del 40% y un incremento de los costes del 30% (Kanis y col., 2013). Cabe destacar que tan solo una minoría de pacientes con alto riesgo de fracturas es evaluado y tratado adecuadamente, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica (SER, 2018).

El objetivo final del tratamiento es la prevención de las fracturas. Existe un buen número de fármacos cuyo nivel de evidencia se resume en la reciente Guía de la Sociedad Española de Reumatología (SER, 2018) sobre la osteoporosis. Aquí nos centraremos en el calcio y la vitamina D.

7.- FARMACOCINÉTICA DE LAS SALES DE CALCIO

7.1. Disolución de las sales de calcio: pidolato versus carbonato⁹

En la absorción enteral de los fármacos cabe resaltar una primera etapa que la condiciona a saber, su disolución en los jugos gástricos e intestinales; está condicionada por el pH y el

Tabla 2. Valores porcentuales de calcio elemento, generado a partir de pidolato cálcico y carbonato cálcico, a tiempos entre 5 y 60 minutos, a distintos pH.

Medio HCl 0.1 N (pH 1,2)

Tiempo (min)	5	10	15	30	60
Pidolato	103,3±3,3	100,6±6,1	102,1±5,6	101,0±2,9	98,7±1,8
Carbonato	65,4±7,7	76,7±6,8	78,4±8,5	93,0±13,9	96,3±4,7

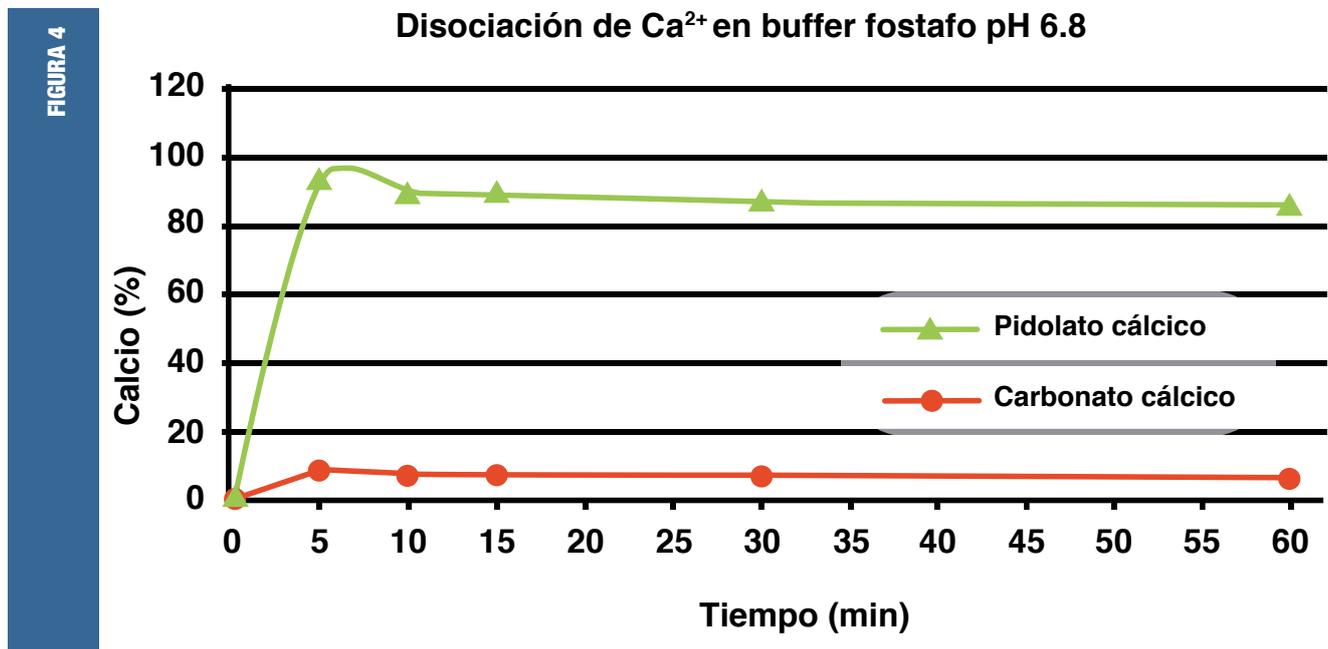
Medio buffer acetato pH 4,5

Pidolato	99,9±2,1	99,6±3,3	99,0±3,8	97,2±3,5	97,1±3,6
Carbonato	30,2±8,0	38,2±4,4	42,1±2,2	46,9±3,5	56,3±4,5

Medio buffer fosfato pH 6,8

Pidolato	92,5±5,1	90,8±3,3	89,1±2,1	87,1±2,2	86,1±2,6
Carbonato	8,7±2,7	7,7±1,4	7,7±1,2	7,7±2,3	6,9±0,8

Figura 4. Porcentaje del calcio ionizado libre y disuelto (ordenada) obtenido a partir del pidolato cálcico y del carbonato cálcico a pH 6,8 cercano al pH del duodeno y resto del intestino delgado. (reproducida de González-Morales y col., 2017, con permiso).



grado de disociación de la molécula, entre otros factores. Por ello, el calcio ingerido debe ser soluble en dichos líquidos en los que puede disociarse a su forma ionizada; por ello se favorece en el medio ácido gástrico, que incrementa la solubilidad de las sales de calcio y que, por el contrario, tienden a precipitar en los medios más básicos del intestino delgado. En este contexto cabe mencionar que no todas las sales de calcio son iguales, como se demuestra en un reciente estudio comparativo de disolución del pidolato de calcio y el carbonato de calcio, a distintos pH del medio, que remedan el pH de los jugos gástricos e intestinales. Se estudió la velocidad y cuantía de disolución de las dos sales cálcicas, a 37°C y tres niveles de pH 1,2, 4,5 y 6,8. La tabla 2 resume la velocidad y cantidad final de calcio disociado a distintos tiempos (González-Morales y col., 2017).

La tabla 2 resume los resultados obtenidos. La formación de calcio ionizado a partir de la sal de pidolato se disocia con la misma eficacia y rapidez a los tres pH estudiados. De hecho, en los 5 primeros minutos se obtiene el 100% de disociación. No ocurre así en el caso del carbonato cálcico, cuya disociación a calcio elemento es casi total, pero más lenta a pH ácido. A pH 4,5 la disociación es todavía más lenta e incom-

pleta y a pH 6,8, el calcio ionizado a partir del carbonato cálcico es tan solo del 6,9% al cabo de 1 hora. Esto se ilustra mejor en la figura 4, en la que el pH 6,8 remeda más cercanamente el pH del jugo intestinal; contrastan drásticamente la disociación rápida y casi total del calcio procedente del pidolato, con la casi nula disociación del calcio procedente del carbonato.

7.2. Absorción enteral del calcio ionizado procedente de las sales de calcio, en situaciones fisiopatológicas^{3-7,9-15}

En los distintos tramos del aparato digestivo el pH varía considerablemente. Las sales de calcio se disocian bien al pH extremadamente ácido del estómago; ello se debe al hecho de que dichas sales requieren ácido clorhídrico para convertirse en calcio iónico soluble. De ahí que, en pacientes con hipoclorhidria o aclorhidria, la absorción del calcio dietético o farmacológico esté comprometida; ello conlleva una malabsorción de calcio, con un balance orgánico negativo y pérdida de calidad y cantidad de hueso. Tal es el caso de la pérdida de células parietales gástri-

cas de causa autoinmune o por envejecimiento; de la gastrectomía total o la cirugía bariátrica; o de tratamientos a base de antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones (IBP) en el reflujo gastroesofágico o la úlcera gastroduodenal (Quesada y Sosa, 2011).

De hecho, en un ensayo clínico se demostró que la administración de 20 mg de omeprazol al día, disminuía significativamente la absorción de calcio (administrado como carbonato) en mujeres postmenopáusicas (O'Connell y col., 2005). Ello podría explicarse por la precipitación de esta sal al pH más alto del estómago, en consonancia con la menor disociación a pH más alto, del carbonato de calcio (González-Morales y col., 2017). En los estudios de eficacia de los fármacos IBP, el pH gástrico alcanza valores de 4,5 a 5,5; en este rango de pH la disociación del calcio y, en consecuencia, su absorción a partir del pidolato, no estaría afectada. De ahí la conveniencia de utilizar esta sal, y no otras como el carbonato (Quesada y Sosa, 2011).

Cabe hacer un apunte final relacionado con el mayor riesgo de fracturas de cadera, muñeca y vértebras observado en pacientes de riesgo o edades avanzadas, tratados con IBP (Yang y col., 2006; Caí y col., 2015). Ello resalta, una vez más, la conveniencia de utilizar una sal como el pidolato de calcio, que se disocia para generar calcio ionizado con igual rapidez y eficacia, a todos los pH estudiados. Esta conclusión recibe apoyo adicional derivado de un estudio en el que se observó una mejor absorción de calcio con la sal de pidolato, en comparación con la sal gluconato-lactato-carbonato, en mujeres con osteoporosis postmenopáusica (Farrerons y col., 1989).

8.- CALCIO, VITAMINA D Y SALUD ÓSEA¹⁶⁻²⁹

La deficiencia de vitamina D ha generado inquietud y confusión en la estrategia que debe seguirse para preservar la salud ósea. En este contexto, la pregunta que surge es cuándo, cómo y en qué rango de dosificación deben prescribirse los suplementos de calcio y vitamina D a distintas edades y en situaciones en las que se requieren suplementos de calcio y vitamina D.

Por ejemplo, durante la pubertad existe una mayor demanda de calcio debido al incremento de la masa ósea. De esa masa ósea depende el futuro mayor o menor riesgo de osteoporosis, particularmente en las mujeres, más propensas

a sufrirla (Matkovic e Ilich, 1993; Harward, 1993; Bonjour y col., 1997). En esta línea está un estudio que demuestra que hasta el 25% de mujeres que no alcanzaban un adecuado pico de masa ósea en su infancia y juventud, pueden hacerse osteoporóticas en el futuro (Rico et col., 1994; Heaney, 1986). También se ha observado un déficit de ingesta de calcio en la edad fértil de la mujer, que se acompaña de un déficit de masa ósea del 6% al 18%, con el riesgo de padecer osteoporosis a posteriori (Avioli y col, 1987).

Por otra parte, tras la menopausia la mujer pierde masa ósea y dependiendo de la fracción perdida, puede hacerse osteoporótica (Rico y col., 1993). Por ello, para mantener un adecuado balance a estas edades postmenopáusicas, el aporte de calcio debe ser como mínimo de 1.200 mg/día (Nordin, 1997). También debe considerarse la pérdida de calcio por el sudor, que es más relevante en deportistas femeninas, con el consiguiente riesgo de una futura osteoporosis (Cohn, 1998).

Con respecto a la vitamina D cabe destacar algunos estudios que demuestran su deficiencia en personas añosas, en los EEUU (Omdahl y col., 1982) y en España (Moreiras y col., 1992). En la población adulta senil, se merma la capacidad sintética de vitamina D dependiente de la exposición solar; la aportación de vitamina D depende de la dieta (Nayal y col., 1978), que es deficitaria en vitamina D y calcio (Garry y col., 1982); ello aumenta el riesgo de osteoporosis, que es preciso combatir con suplementos adecuados de calcio y vitamina D (Rico, 1986).

En un hospital de Boston, se realizó un estudio en el que se concluyó que el 50% de los pacientes añosos tenía un déficit de vitamina D. Los autores de este estudio recomiendan que en la población adulta deficitaria se administren 5 mg de vitamina D diarios (1 µg = 40 UI de vitamina D) en el rango de edades de 19 a 50 años, 10 µg (400 UI) para la población de 51 a 70 años y 15 µg (600 UI) para los mayores de 71 años de ambos sexos (Thomas y col., 1998). En las personas mayores de 70 años que tienen mermada un 50% la capacidad de síntesis de vitamina D en la piel (Ott, 1994), la necesidad de tomar suplementos de vitamina D es mayor (Gallagher, 1998). Cabe señalar también la mayor necesidad de calcio y vitamina D durante el embarazo y la lactancia (Specker, 1994) o la osteopenia con riesgo de fractura osteoporótica en personas dependientes con distintas enfermedades crónicas (alzheimer, parkinson, ictus y otras enfermedades neurológicas). Y por supuesto, la incapacitante osteoporosis.

9.- SUPLEMENTOS DE CALCIO Y VITAMINA D EN LA OSTEOPOROSIS: RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA³⁰⁻⁴⁰

En un reciente documento sobre “Recomendaciones SER sobre Osteoporosis” se sugiere una ingesta diaria de calcio entre 1.000 y 1.200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D diarios, en los siguientes casos: (a) pacientes con osteoporosis; (b) personas mayores de 65 años con riesgo de fractura; (c) personas con déficit de vitamina D; (d) personas con una exposición solar limitada; (e) personas con un aporte de calcio inadecuado (menos de 700-800 mg/día).

Varios estudios coinciden en la necesidad de asegurar un aporte adecuado de calcio como estrategia esencial en los programas de tratamiento de la osteoporosis (González-Macías y col., 2015). En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, existe consenso internacional en el aporte diario de 800-1.200 mg/día de calcio y 800 UI de vitamina D (Dawson-Hughes y col., 2010; Holick y col., 2011). En prevención primaria se aconseja una ingesta diaria de calcio de 1.000-1.200 mg para mujeres mayores de 50 años y hombres mayores de 70 años; y 1.000 mg/día de calcio en mujeres menores de 50 años y hombres entre 51 y 70 años.

Entre los efectos secundarios de los suplementos de calcio destacan el estreñimiento y las molestias dispépticas. La alta ingesta diaria basal de calcio se ha asociado a un aumento del riesgo de nefrolitiasis (Wallace y col., 2011). Aunque se han sugerido algunos efectos adversos cardiovasculares, la evidencia disponible sugiere que una ingesta diaria de calcio menor de 2.000 mg/día, no aumenta el riesgo cardiovascular (Lewis y col., 2011; Chung y col., 2016).

En cuanto a la vitamina D se aconsejan suplementos con dosis entre 800 y 2.000 UI/día. En pacientes con hepatopatías, síndromes de malabsorción, tratamiento con antiepilépticos, u otras situaciones en las que esté comprometida la 25 hidroxilación de la vitamina D, se recomienda la administración del metabolito calcidiol.

En monoterapia, ni el calcio administrado aisladamente (González-Macías y col., 2015; Bolland y col., 2015) ni la vitamina D sola, son eficaces en la reducción de fracturas por fragilidad en personas no institucionalizadas (Moyer y col., 2013; Bischoff-Ferrari y col., 2015). Sin

embargo, la administración conjunta de calcio y vitamina D han mostrado eficacia reduciendo el riesgo de fractura no vertebral y de cadera (Moyer y col., 2013; Avenell y col., 2014). Los efectos sobre la prevención de caídas son más controvertidos, con datos positivos (Weaver y col., 2016; Michael y col., 2010) pero también negativos (Gillespie y col., 2009).

10.- CONCLUSIONES⁸

El déficit de ingesta de calcio y vitamina D acontece en un amplio abanico de situaciones patológicas; la más frecuente y de mayor impacto socio-sanitario y económico es la osteoporosis.

En la osteoporosis, mucho más frecuente en mujeres en edades postmenopáusicas, la Sociedad Española de Reumatología (SER) recomienda la administración combinada de suplementos de calcio (entre 1.000 y 1.200 mg/día) y vitamina D (800 UI/día). La SER aconseja también que las sales de calcio se tomen en dosis no mayores de 500 mg.

Entre los preparados comerciales disponibles destaca la sal pidolato de calcio combinada con vitamina D. Ello se debe a la mejor disolución de dicha sal en medios a pH distintos, en estómago e intestino delgado, y a la mayor biodisponibilidad del calcio ionizado que se libera de la sal en los jugos gastrointestinales. Además, la formulación del pidolato de calcio es de 600 mg de calcio y 400 UI de vitamina D que, administrados dos veces al día, proporciona las dosis de suplementos recomendados por la SER.

Referencias

1. NIH. NIH osteoporosis and related bone diseases. National Resource Center. NIH Pub. No. 18-7878-S, 2018
2. Guyton AC and Hall JE. Text book of medical physiology. 13rd edition Elsevier. Saunders, Philadelphia, USA. 2016
3. Azagra R, Lopez-Exposito F, Martin-Sanchez JC, Aguye A, Moreno N, Cooper C, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int*. 2014;25:1267-1274.
4. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374:254-262.
5. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136.
6. Kanis JA, Borgstrom F, Compston J, Dreinhofer K, Nolte E, Jonsson L, et al. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2013;8:144.
7. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12:417-427.
8. Sociedad Española de Reumatología. Recomendaciones SER sobre osteoporosis. 2018.
9. González-Morales MA, Duro Fernández R, Pinilla de Blas A. Disociación del calcio a partir de dos sales: pidolato cálcico y carbonato cálcico, a diferentes pH y su importancia terapéutica. *Actual. Farmacol. Terap* 2017; 15:166-173.
10. Cai, D., Feng, W., Jiang, Q. Acid-suppressive medications and risk of fracture: an updated meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015, 8: 8893-8904.
11. Farrerons J, Olazabal A, Díaz López C, López Ciudad A, Rams A. Análisis de la absorción del pidolato de calcio y comparación con la de una sal de uso común, el gluconato-lactato-carbonato, en la osteoporosis postmenopáusicas. *An Med Intern (Madrid)* 1989;6:361-365.
12. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136.
13. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005; 118: 778-781.
14. Quesada JM, Sosa M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3: 165-182.
15. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-2953.
16. Avioli LV. Calcium, the menopause and osteoporosis. En: Cohn DV, Martin TJ, Meunier PJ, eds. Calcium regulation and bone metabolism. Basic and clinical aspects. vol. 9. Amsterdam. Elsevier Sci Pub.1987:903-906.
17. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G, Rizzoli R. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Inves* 1997;99:1287-1294.
18. Cohn BA. Sweating, calcium, and osteoporosis. *J Amer Acad Dermatol* 1998;39:1038-1039.
19. Garry PJ, Goodwin JS, Hunt WC, Hooper EM, Leonard AG. Nutritional status in a healthy elderly population: dietary and supplemental intakes. *Am J Clin Nutr* 1982;36:319-331.

20. Harward MP. Nutritive therapies for osteoporosis - The role of calcium. *Med Clin North Am* 1993;77:889-898.
21. Heaney RP. Calcium, bone health, and osteoporosis. En: Peck WA, de. *Bone and mineral research/4*. Amsterdam. Elsevier Sci Publ. 1986:255-302.
22. Matkovic V, Ilich JZ. Calcium requirements for growth - are current recommendations adequate. *Nutr Rev* 1993;51:171-180.
23. Moreiras O, Carbajal A, Perea I, Varelamoreiras G. The influence of dietary intake and sunlight exposure on the vitamin-D status in an elderly Spanish group. *Int J Vitam Nutr Res*.1992;62:303-307.
24. Nordin BEC. Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 1997;13:664-686.
25. Omdahl JL, Philip PhJ, Hunsaker LA, Hunt WC, Goodwing JS. Nutritional status in a healthy elderly population: vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1125-1233.
26. Rico H, Revilla M, Cardenas JL, Martín FJ, Fraile E, Villa LF. Metacarpal cortical thickness by computed radiography in osteoporosis. *Bone* 1994;15:303-306.
27. Rico H, Hernández ER, Revilla M, Villa LF, Alvarez de Buergo M^a, E Cuende. Bone changes in postmenopausal Spanish women. *Calcif Tissue Int* 1993;52:103-106.
28. Specker BL. Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or lactation. *Am J Clin Nutr* 1994;59 (Suppl. 2):S484-S491.
29. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-783.
30. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2005;293:2257-2264.
31. Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *Br Med J*. 2015;351:h4580.
32. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium Intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(12):856-866.
33. 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;21:1151-1154.
34. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:Cd007146.
35. Gonzaález-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogues X. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp*. 2015;215:515-526.
36. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-1930.
37. Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res*. 2011;26:35-41.
38. Moyer VA. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013;158:691-696.
39. Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, Larson JC, Cochrane B, Gass M, et al. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:270-277.
40. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27:367-376.