

REVISIÓN DE TEMAS

Alfacalcidol y calcitriol

Antonio Iglesias Gamarra¹, Claudia Lucía Cala², José Félix Restrepo Suárez³

Resumen

En este artículo revisamos los aspectos históricos y actuales del alfacalcidol y calcitriol, sus efectos sobre huesos y cartílagos, la masa ósea, y las fracturas; la importancia de los mismos en el tratamiento de la osteoporosis, la osteoporosis inducida por corticoides, el síndrome lácteo alcalino, y finalmente las evidencias clínicas sobre el tratamiento de la osteoporosis y las controversias que existen con respecto al uso de los compuestos de calcio, alfacalcidol y calcitriol.

Palabras clave: alfacalcidol, calcitriol, osteoporosis.

Summary

In this paper we review the current and historical aspects of alfacalcidol and calcitriol, its effects on bones and cartilages, the bone mass and fractures; the importance of such treatment in osteoporosis, glucocorticoid's induced osteoporosis, milk-alkali syndrome, and finally the clinical evidences about the treatment and controversies with respect to the use of calcium compounds, alfacalcidol and calcitriol.

Key words: alfacalcidol, calcitriol, osteoporosis.

Introducción

Los metabolitos activos de la vitamina D denotan un efecto especial sobre el metabolismo del es-

queleto. Los **efectos** clásicos del alfacalcidol y del calcitriol son aumentar la absorción intestinal del calcio y fósforo y estimular, además, la reabsorción renal del calcio; estos mecanismos contribuyen a la mineralización ósea. La producción de estos metabolitos se encuentra íntimamente relacionada con los **requerimientos** de calcio del organismo; por ejemplo, una hipocalcemia estimula a la glándula paratiroidea para que libere PTH, que es la hormona crucial en la síntesis de los metabolitos activos de la vitamina D. Cuando el riñón funciona adecuadamente, se activa la 1-hidroxilasa renal, mientras que la síntesis de $24, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ disminuye simultáneamente; como resultado se produce una reducción de la actividad de la 24-hidroxilasa inducida por la PTH. Este mecanismo fisiológico asegura que el calcio de la dieta se utilice en forma creciente y, sin ese equilibrio de la absorción de calcio, este se movilizaría desde el hueso con la resultante pérdida de tejido óseo; en otras palabras, esta función fundamental de los derivados 1α -hidroxilados de la vitamina D₃ protege el tejido óseo. Así mismo un descenso de la concentración sérica de fosfato representa un estímulo directo para la síntesis de $1, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$. De esta forma aumenta la absorción intestinal de fosfato y la reabsorción renal. Por el contrario, si se produce una hipofosfatemia debida a una sustancia renal, disminuye la tasa de síntesis y se reduce la absorción intestinal de calcio^{1,2}.

Durante los últimos treinta años se ha demostrado claramente que el calcitriol no es solamente una

1 Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

2 Médica Oftalmóloga. Universidad Nacional de Colombia.

3 Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología. Coordinador Unidad de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

Enviado para publicación: Marzo 15 de 2005.

Aceptado en forma revisada: Septiembre 23 de 2005.

hormona que circula en el organismo y que regula el metabolismo del calcio y del hueso, sino que tiene un efecto paracrino activo en más de treinta tejidos. Esta teoría paracrina está demostrada no solo por el hecho de que la mayoría de las células sintetizan $1, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, sino que también poseen receptores específicos para el mismo. La hormona es transportada en forma sistémica a sus diversos órganos diana, por la proteína de transporte plasmático conocida como proteína de unión de vitamina D. La $1, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ produce respuestas biológicas por la vía genómica (receptores de $1, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, en forma más interesante, por la vía no genómica. Los receptores de $1, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ se encuentran no solo en los órganos diana, sino también en los enterocitos intestinales, en los osteoblastos, en las células de los túbulos renales distales y en una serie de otros tejidos, lo que indica que el calcitriol interviene en el crecimiento celular y en la diferenciación de otras células; es decir que la cito-diferenciación es una actividad paracrina particularmente importante, debido a la síntesis local de $1, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, y el riñón es un órgano endocrino fundamental al proporcionar el calcitriol necesario para la circulación en el organismo y, por lo tanto, responsable de las acciones hormonales¹⁻¹².

Efectos del alfacalcidol y del calcitriol sobre huesos y cartílagos

En los estudios de los huesos de los adultos con raquitismo y osteomalacia se observa una reabsorción ósea, una reducción en la forma del tejido óseo, una reducción de la producción de la matriz ósea, una mineralización disminuida y una alteración de la estabilidad mecánica. La célula blanco del tejido de los metabolitos de la vitamina D es el osteoblasto, por lo que es el sitio donde se localiza el mayor número de receptores de $1, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$.¹⁻⁶

La estimulación de la función de los osteoblastos tiene lugar principalmente en respuesta a una señal de los osteoblastos. En cultivos in vitro de estos, la $1, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ aumenta la síntesis del factor transformante del crecimiento β (TGF- α) y el número de receptores del factor de crecimiento I, similar a la insulina (IGF-I) como mecanismo paralelo, las proteínas de colágeno y de la matriz como la osteocalcina y la osteopontina, incrementan la síntesis,

debido a la activación de sus genes respectivos, y estas proteínas son esenciales para la mineralización de las fibrillas colágenas del hueso. Los defectos en la función de los osteoblastos participan en forma importante en la osteoporosis^{1,2}.

La $1, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ como factor que participa en el crecimiento óseo, en el crecimiento prepuberal, es un factor esencial en el desarrollo de la masa ósea pico, por esta causa los niños con raquitismo tienen un retardo en el crecimiento. La conservación del remodelamiento óseo especialmente por el efecto de los metabolitos de la vitamina D sobre el osteoblasto, en la tercera edad, es una garantía de calidad y estabilidad del mecanismo óseo; también estos metabolitos conservan la masa ósea al regular la actividad de la PTH y por lo tanto inhiben la resorción ósea en los diferentes tipos de osteoporosis¹⁻¹².

Los osteocitos poseen receptores para la vitamina D y por ello los metabolitos de la vitamina D potencian la calidad ósea a través del mecanostato y podrían prevenir las fracturas. La $1, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ y la $24, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ regulan el crecimiento endocondral, ya que se logró documentar la presencia de receptores de $1, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ en condrocitos de la placa de crecimiento¹⁻²².

Músculo

Se ha documentado muy bien en los pacientes con raquitismo, osteomalacia y osteoporosis que por debilidad muscular y defectos de la contracción y relajación muscular, al reducirse la fuerza muscular en quienes padecen osteoporosis tipo II, tienen un factor de riesgo de fracturas que es independiente de la densidad ósea²³⁻³¹. Los metabolitos de la vitamina D tienen influencia importante sobre el metabolismo del calcio en el músculo a través de las vías genómicas y no genómicas a nivel de la membrana, por medio de la regulación de los canales de calcio, la proteinquinasa A y la transducción de señales^{C1-2,19}. La diferenciación terminal de los mioblastos en miotúbulos está regulada también por mecanismos controlados por los receptores de la vitamina D. Un efecto notorio que se observa al tratar los pacientes urémicos sin los metabolitos de la vitamina D es un reflejo de la regulación de la concentración intracelular de calcio en la célula muscular; ya que el calcio es un elemento clave en la regulación del ciclo contracción-relajación^{1-2,19}.

La eficacia del alfacalcidol y el calcitriol en pacientes con osteoporosis ha sido demostrada mejorando la función muscular, la contracción muscular isométrica máxima y en los estudios electromiográficos. Al progresar la fuerza muscular en los pacientes con osteoporosis tipo II, mejora la calidad de vida, se reducen los riesgos de fractura de cadera porque tienen menor tendencia a experimentar caídas, disminuye el dolor óseo o el dolor de las partes blandas para-articulares.

La 1, 25(OH)₂ D₃ incrementa la producción *in vitro* de IGFBP3 y Burckhardt y cols.³² plantean que este mecanismo es importante para mejorar el pronóstico de las fracturas de cadera.

Calcitriol y alfacalcidol en el tratamiento de las osteoporosis. Estudios históricos

La utilización de estos dos compuestos en la terapéutica de la osteoporosis ha sido controversial, debido a que inicialmente sus indicaciones estaban más relacionadas con el raquitismo, la osteomalacia y especialmente los pacientes con insuficiencia renal crónica, y lógicamente no existían estudios controlados para el tratamiento de la osteoporosis y la fisiopatología de esta no se entendía muy bien sino hasta mediados de la década de los noventa cuando se reconoció la importancia de la vitamina D (Hormona D) en el patogénesis de la osteoporosis y de su tratamiento^{1,30}.

El alfacalcidol es un análogo sintético del calcitriol, y se metaboliza a calcitriol por su hidroxilasa a nivel renal a la forma activa 25(OH)₂D₃. Tanto el calcitriol como el alfacalcidol tienen licencia de uso en varios países, aunque en otros dichas licencias se encuentran en revisión, más por ignorancia de las instituciones que dirigen la salud que por faltas de estudios, especialmente con alfacalcidol, ya que este compuesto se ha estudiado más en el Japón, Israel y otros países europeos³¹.

Efectos sobre la masa ósea

Desde 1980 se han estudiado inicialmente los efectos del Calcitriol especialmente en los países nórdicos por Hoikka y cols.³³ y Christiansen en 1980 y 1981^{34,35} y siguieron a continuación estudios que en su orden cronológico fueron realizados por Jensen

y cols.^{36,37} en 1982 y 1985, Falch y cols.³⁸ en 1987, Aloia y cols.³⁹ en 1988 y Gallagher y Riggs en 1990⁴⁰, y Fujita y cols.³¹ en 1990.

Algunos de estos estudios fueron comparativos con respecto a otros tratamientos pero en los cuales no había una asignación aleatorizada a tratamiento o control y otros estudios sí fueron controlados adecuadamente. Las respuestas al tratamiento en los diversos estudios fueron variables, algunos estudios mostraron un incremento en la masa ósea esquelética durante periodos cortos de tiempo, del orden del 10 y 20%; es posible que estos pacientes tuviesen una osteomalacia coexistente. Otros estudios demostraron un incremento más modesto en la masa ósea; sin embargo, en otros pocos estudios no se ha demostrado efecto alguno.

La importancia de lo heterogéneo de los estudios está en las enseñanzas que les dejaron a los diferentes investigadores. La primera de estas es que el uso del calcitriol varía conforme al estado nutricional del calcio, plantea que las mujeres con una ingesta baja en calcio tienen deficiencia de este y estas son las pacientes que responderían. Esta teoría puede cuestionarse ya que el calcitriol tiene efectos diferentes sobre el hueso y solo un efecto sobre el calcio sérico, por lo tanto aquellos pacientes con una dieta alta en calcio toleran dosis más pequeña de calcitriol; otra explicación más lógica es que la "Ventana terapéutica" para el calcitriol es estrecha y la respuesta a una dosis que beneficia es estrecha y la respuesta a la población es heterogénea, por ello una dosis que beneficia a algunos pacientes puede ser lesiva para otros. Otras conclusiones debidas a las respuestas variables son los grados de deficiencia oculta de la vitamina D, la resistencia del órgano terminal a la vitamina D; esto produciría una respuesta positiva en aquellos pacientes en donde el defecto de la vitamina D contribuye a la patofisiología de la osteoporosis del paciente^{1-2,19,41}.

Efectos sobre la fractura

Los primeros estudios acerca de los efectos en la fractura se realizaron con el calcitriol por Jensen y cols.³⁷ en 1985, utilizando 400 ug/día de calcitriol y los pacientes tenían a la vez una ingesta de calcio de \pm 500 mg/día; se siguieron en orden cronológico los estudios de OTT y Chestnut, en 1989⁴²; Aloia y cols.³⁹, en 1988; Gallagher y Riggs en 1990⁴⁰, y

Tilyard y cols.⁴³ en 1992. Las conclusiones de estos primeros estudios utilizando calcitriol fueron variables como los estudios informados sobre la masa ósea; algunos muestran un efecto significativo y otros no muestran ningún efecto a nivel del riesgo de fractura.

Los dos estudios más concluyentes fueron los de Gallagher y Riggs en 1990⁴⁰ quienes estudiaron 62 pacientes, utilizaron 0.5 ug/día de calcitriol, pero sólo lo administraron por un año; el estudio se llevó a cabo por tres años. Durante este año de intervención, la frecuencia de fractura vertebral disminuyó de 823/1000 paciente-años en el ala tratada con placebo a 450/1000 paciente-años en el ala tratada con calcitriol.

Este estudio de Gallagher y Riggs⁴⁰ contrasta con el de Tilyard y cols.⁴³, realizado en 1992, en Nueva Zelanda, de tipo prospectivo, controlado y abierto, en más de 600 mujeres posmenopáusicas. La tasa de fractura vertebral no se redujo en el primer año de tratamiento. Las conclusiones de este estudio no fueron claras, pero contribuyó a que no se le diera importancia a la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis.

Los primeros estudios de alfacalcidol sobre la frecuencia de fracturas vertebrales están basados en estudios abiertos pero aleatorizados. Hayashi y cols.⁴⁴ en 1992 realizan el primer estudio abierto y aleatorizado con 666 pacientes en un año. A las pacientes se les administró una dosis de 1 ug al día sin suplementos de calcio. Este estudio demostró una tasa de fractura vertebral significativamente más baja, comparada con los pacientes a quienes no se les dio tratamiento (76 contra 41/100 paciente-años). Dicho análisis se realizó en el Japón, donde la ingesta de calcio es baja.

Hasta 1994 y 1995 se empezaron a realizar los primeros estudios con el alfacalcidol para analizar los efectos sobre la masa ósea y las tasas de fractura a nivel de los cuerpos vertebrales y de cadera. Se hicieron estudios como el de Orimo y cols.⁴⁵⁻⁴⁶ en 1994 y el de Tanizawa y cols.⁴⁷ que estaban orientados hacia la prevención en la fractura de caderas. Demostraron una tasa en la reducción de fractura de cadera entre un 50 y 70% comparado con el grupo control, pero solamente observaron un moderado incremento en la masa ósea.

Otros dos análisis son los relacionados por Menczel y cols.⁴⁸. En 1994, en Israel, en un estudio abierto, prospectivo y controlado. Se dividió en dos grupos: veinticuatro pacientes recibieron 0.5 ug de alfacalcidol más un gramo de calcio por tres años y se comparó con un grupo control conformado por 42 pacientes a quienes se les administró un gramo de calcio. El promedio de edad de los pacientes era de 67 años. Al grupo que recibió alfacalcidol se le encontró un incremento de la masa ósea de un 2%, comparado con una reducción de la masa ósea en el 7.8% en el grupo control. Durante los tres años del estudio se observaron dos nuevas fracturas en el grupo de Alfacalcidol y cinco en el grupo de calcio.

Dambacher y cols.⁴⁹ en 1997, en un estudio realizado en Suiza en mujeres posmenopáusicas, de 68 años en promedio, analizaron los efectos clínicos del alfacalcidol y el calcitriol. Utilizaron, en el grupo tratado, alfacalcidol de 1 ug/día y calcitriol 0.5 ug/día; no emplearon calcio suplementario. La densidad mineral la midieron a través de un Densiscan 1000. Encontraron un incremento de la densidad ósea anual del 0.01% ($p < 0.001$).

Efectos sobre la fractura utilizando vitamina D (alfacalcidol y calcitriol) Asociado al calcio

Uno de los estudios de tipo prospectivo y controlado en contraposición al realizado por Tilyard y cols.⁴³ fue de Chapuy y cols.⁵⁰ publicado en 1992 en el *New England Journal of Medicine*. Estudiaron 3.270 mujeres y analizaron el efecto del calcio con vitamina D o placebo y analizaron la ocurrencia de fracturas extra-vertebrales, especialmente de caderas en ancianos. Durante el seguimiento se redujo significativamente la frecuencia de fracturas de caderas y de otros tipos de fracturas no vertebrales, $p < 0.05$ y $p < 0.02$ respectivamente. Este estudio demostró claramente que el uso del calcio y de la vitamina D puede proporcionar una ayuda importante, sin interesar la edad del paciente en la prevención y disminución de los riesgos de fracturas de cadera.

Otros estudios

Desde 1983, Riggs y Melton⁵¹ distinguieron los dos tipos de osteoporosis: la Tipo I o post-menopausia y la Tipo II o senil. En este último tipo de

osteoporosis, los estudios durante más de quince años valieron y confirmaron el hiperparatiroidismo secundario y la disminución de los niveles de calcitriol como responsables de la fragilidad ósea, el incremento de la actividad osteoclástica especialmente en los hombres y mujeres mayores de 70 años. En la osteoporosis tipo I se ha documentado los incrementos de los niveles IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF α) que estimulan la resorción ósea;²⁶ pero Héctor Deluca⁵² en 1997, en un estudio clásico, demuestra la reducción de los niveles de la hormona D (1, 25(OH)₂ D₃ en los riñones, debido a una disminución de la actividad de la 1 α -hidroxilasa y la considera como uno de los mecanismos patogénicos en la osteoporosis posmenopáusica; al parecer el incremento en la liberación de calcio del hueso genera una reducción de los niveles de PTH como uno de los mecanismos co-responsables de la osteoporosis posmenopáusica. Ya previamente este mismo grupo en 1977 demostró que los estrógenos eran un co-factor importante de la 1 α -hidroxilasa. Horst y cols.⁵³ en 1990 demostraron que a medida que se avanza en edad, los receptores de la vitamina D (VDRS) en el intestino y en los huesos se disminuyen y la deficiencia o ausencia estrogénica, asociada a la edad, incrementa la disminución de la actividad de los receptores. Otros datos interesantes son los estudios de Welsh y Jones⁵⁴ en 1997, Lemire⁵⁵ en 1995 y Dequeker y cols.⁵⁶ en 1997 quienes demuestran el control endógeno de las citoquinas por la hormona D, que se altera con la disminución de los estrógenos. En conclusión, tanto en la osteoporosis tipo I como en la tipo II está claramente demostrada la deficiencia de la vitamina D.

Con estos argumentos, se empezaron a realizar estudios en los diferentes países, para analizar los niveles de PTH en ancianos mayores de 70 años que vivían en hogares comunes o en instituciones como ancianatos^{4,7,8,11,12,57,58}.

Así Chapuy y Meunier en 1997^{4,10,12} utilizan suplementos de calcio y vitamina D y logran demostrar la reversibilidad del hiperparatiroidismo secundario en los pacientes con osteoporosis; iguales resultados demuestran Freaney y cols.⁸ en 1993, pero estos estudios no demuestran que al corregir el hiperparatiroidismo secundario, los suplementos de calcio y vitamina D son capaces de prevenir las frac-

turas no vertebrales. No obstante, los estudios de Chapau y cols.⁵⁰ en 1992 demostraron que los suplementos de calcio y vitamina D son capaces de prevenir las fracturas no vertebrales en los pacientes ancianos, independiente de si viven en sus hogares o en ancianatos. Estos estudios fueron corroborados en 1997 por Dawson-Hughes y cols.^{59,60} en Boston, en mujeres y hombres mayores de 65 años; iguales resultados obtienen Lip y cols.⁶¹ en un estudio controlado.

El Euronut Séneca analizaron los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D en once países europeos durante el invierno, en ancianos que viven normalmente en sus hogares. En este estudio realizado por Van der Wielen y cols.⁶² encontraron que en el 36% de los hombres y en el 47% de las mujeres los niveles de 25-OHD fueron de 3 nmol/L; estos valores son bastante bajos y contribuyen a las caídas y a las fracturas de cadera. Chapuy y cols.¹², del grupo de Meunier y Delmas, en una cohorte, el EPIDOS, conformada por mujeres ancianas francesas, encontraron un 39% de insuficiencia de vitamina D.

Thomas y cols.¹¹ en Boston, en 1988, ya habían demostrado la insuficiencia de la vitamina D. Otro estudio de cohorte, el SUVIMAX, realizado en veinte pacientes francesas, en 165 hombres y 804 mujeres, promedio de edad 50 \pm 6 años, encontró un 14% de insuficiencia de vitamina D en una población aparentemente sana¹⁰.

Estudios de meta-análisis (Cochrane). Estudios históricos sobre osteoporosis inducidas por esteroides

Cranney y Cols.⁶³ analizaron los efectos del calcio y la vitamina D comparados con el calcio solo o placebo en la prevención de la pérdida ósea en pacientes que reciben corticoides. Analizaron cinco estudios que incluyeron 274 pacientes: Sambrook y cols., Adachi y cols., Buckley y cols., Di Munno y cols., Dykman y cols.

Las conclusiones fueron:

Clínicamente y estadísticamente se encontró una prevención significativa de la pérdida ósea lumbar y en antebrazos en los pacientes que reciben calcio y vitamina D, que recibían tratamiento con glucocorticoides.

Hormona D- Alfacalcidol y calcitriol para prevención y tratamiento de la osteoporosis

En 1984, Christiansen organizó el primer simposio Internacional sobre osteoporosis; durante este simposio no se mencionó la hormona D y sus metabolitos para el tratamiento de la osteoporosis, pero se estableció que cada tres años se realizará una conferencia sobre epidemiología, prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis⁶⁴. El segundo simposio se enfocó al uso de los estrógenos y la calcitonina para el tratamiento de la osteoporosis y no se mencionó la hormona D⁶⁴.

En la década de 1980, cuatro compañías, Chugai Pharmaceuticals (Japón), Leo (Dinamarca), Teijin Limited (Japón) y Teva Pharmaceuticals (Israel), cada una por su lado, inició y desarrolló un producto farmacéutico que contenía alfacalcidol⁶⁴⁻⁶⁵. Este desarrollo farmacéutico condujo al desarrollo de varios patentes por la Wisconsin Alumni Research Foundation y la Reserch Institute for Medicine and Chemistry en Cambridge. Entre los productos que desarrollaron se encuentra el onealfa, el alfarol, alpha D3 o alfacalcidol, que fue el primer análogo de la vitamina D3 que se indicó en el tratamiento de la osteoporosis⁶⁴. Tanto el calcitriol como el alfacalcidol se utilizaron para el tratamiento de la enfermedad ósea relacionada con la insuficiencia renal. El alfacalcidol fue traído a Colombia por los laboratorios Procap y el calcitriol como rocaltrol y calcitriol por los laboratorios Roche.

En 1989, Chugai Pharmaceuticals organizó el primer simposio satelital sobre alfacalcidol en el primer encuentro de la American Society of Bone and Mineral Research y la conferencia Internacional sobre regulación hormonal del calcio en Montreal⁶⁶. En este simposio, Raisz, Pehifor, Ogata y Gallagher presentaron evidencia sobre los análogos activos de la vitamina D en investigación básica, y los primeros informes relacionados con el tratamiento del hipoparatiroidismo y la osteoporosis⁶⁶. Orimo^{45,46}, de Japón, describe la situación de la osteoporosis y su tratamiento en aquel país.

En 1990, en el tercer simposio Internacional sobre Osteoporosis en Copenhague, en la sesión de poster⁶⁴, Tilyard⁴³ informó sobre la eficacia anti-frac-

tura del calcitriol. El simposio Internacional de osteoporosis, que se llevó a cabo en Tokio, en 1993, fue uno de los más importantes que se ha realizado sobre osteoporosis, ya que en este se estableció el consenso sobre el diagnóstico de la enfermedad. En este congreso, organizado por Christiansen, Ogata y Avioli, participaron extraordinarios investigadores sobre hormona D y osteoporosis, como Deluca, Hruska, Suda, Tilyard, Chesnut y Orimo^{64,67}.

Deluca, Hruska y Suda presentaron datos interesantes sobre las acciones genómicas y no genómicas de la hormona D y los mecanismos de absorción intestinal del calcio. Tilyard y Chesnut analizan los datos sobre reducción de la fracturas y la eficacia del calcitriol y del alfacalcidol en el tratamiento de la osteoporosis^{64,67}.

A partir del simposio Internacional de Hong Kong, se han realizado otros congresos Internacionales en Amsterdam (1996), Berlín (1998), Chicago (2000), Lisboa (2002) y Río de Janeiro (2004). En estos congresos el alfacalcidol y el calcitriol en el tratamiento de la osteoporosis y la osteoporosis inducida por esteroides fue un tema central de los diferentes investigadores de renombre internacional como Deluca, Baylink, Ogata, Reginster, Gallagher y Ringe^{64,68-72}.

Evidencias clínicas para el tratamiento de la osteoporosis

Papadimitropoulos y cols.⁷³ informaron la eficacia de la vitamina D3 y la hormona D en tratar y prevenir la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas utilizando una revisión sistémica al estilo Cochrane. Demostraron que las vitaminas D hidroxilada (como el alfacalcidol y el calcitriol) son más eficaces que las vitaminas D regulares e influyen la masa ósea. Se demuestra que reducen el riesgo de fractura (riesgo relativo = 0.64; 95% de intervalo de confianza 0.44-0.92). Utilizando los análogos de la vitamina D, reducen el riesgo de fractura en un rango parecido a los bifosfonatos y el raloxifeno⁶³.

En la osteoporosis inducida por esteroides, llama la atención que en los mega-proyectos sobre tratamiento de la osteoporosis como el FIT (Fracture Intervention Trial), con alendronato; el VERT (Ver-

tebral Efficacy Risedronate Therapy), con el risedronato⁷⁶; y el MORE (Múltiple Outcome of Raloxifen Evaluation) con el Raloxifeno⁷⁷, se utilizó siempre la vitamina D en el grupo de pacientes y en los controles, reconociéndose el papel de dicha vitamina para los nuevos tratamientos médicos^{64,75-77}.

Osteoporosis inducida por corticoides

Richy y cols.⁷⁴ en otro meta-análisis confirmaron los efectos benéficos a nivel de la masa ósea, en la disminución del riesgo de fracturas vertebrales (RR= 0.53, 95% CI 0.47-0.60) y no-vertebrales (RR= 0.34; 95% CI 0.16-0.71) al utilizar alfacalcidol.

La osteoporosis inducida por esteroides (O.I.E.) es una de las formas secundarias de osteoporosis que está sobreestimada. Los estudios realizados con alfacalcidol y calcitriol basados en la patogénesis de la O.I. E, han demostrado su utilidad en la prevención^{1-2,78-82}. Algunos estudios que se han revisado, han documentado la inhibición de la pérdida ósea, a pesar de las dosis altas de glucocorticoides y no se ha logrado demostrar la eficacia con la vitamina D regulares (D2 y D3), a pesar de utilizar suplementos de hasta 1g de calcio /día⁸¹⁻⁸³. En un estudio reciente dobleciego y controlado de Shane y cols.⁸⁴ relacionado con la prevención de la pérdida ósea del paciente con trasplantes de corazón se comparó 0.5 ug de calcitriol con 10 mg de alendronato /día. Los autores concluyen que la pérdida ósea fue mínima y no se encontraron diferencias entre el grupo de calcitriol y alendronato en las fracturas vertebrales y femorales con respecto al grupo control. Otro metaanálisis que corrobora estos hallazgos fue realizado por de Nijs y cols.⁸⁵ en el 2004.

Los mecanismos patogénicos implicados en la deficiencia de la hormona D, inducidos por los glucocorticoides, son varios, tales como las alteraciones de los cofactores de la 1- α Hidroxilasa (Disminución de los niveles de estrógenos y testosterona); inhibición directa de la 1- α Hidroxilasa en el riñón, a través del incremento de citoquinas pro-inflamatorias que se liberan en los procesos inflamatorios de las enfermedades autoinmunes como el TNF α , reducción de la expresión de los receptores de la hormona D (VDRs), directamente por los glucor-

corticoides; y las citoquinas pro-inflamatorias e indirectamente por la disminución de los estrógenos y la 1,25 (OH)₂ D,^{78,86,87}; finalmente, uno de los mecanismos que se estudian actualmente es la expresión de receptores de la hormona D en músculos, huesos y nervios y su papel en la contracción y relajación muscular, que se reduce su expresión con el uso de los glucocorticoides, por lo que esta reducción de la expresión de VDRs contribuye a una disminución de la contracción y relajación muscular y de esta manera facilita las caídas y las fracturas óseas. Con el uso del alfacalcidol y del calcitriol se mejora la expresión del VDRs. y de esta manera disminuyen las caídas y por ende contribuyen a una reducción de las fracturas óseas^{78, 88-93}.

Síndrome de niveles bajos de hormona D

Fisiológicamente la conversión del calcidiol a la hormona D es dependiente de la actividad de la 1 α hidroxilasa. La actividad de esta enzima se puede reducir por la interacción con medicamentos como los glucocorticoides⁹³, diuréticos de asa⁹⁴, interacciones inducidas por citoquinas en las enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide⁹⁵⁻⁹⁷.

La actividad de la 1 α -hidroxilasa es dependiente de la depuración de creatinina (Cr Cl). Se ha demostrado que con una depuración de creatinina (Cr Cl) entre 50 y 60 ml/minuto, la conversión de 25 (OH) D₃ a hormonas D a través de la 1 α -hidroxilasa es insuficiente o reducida, lo que implica una reducción de los niveles de la hormona D a nivel de los tejidos, con niveles séricos normales de la hormona D (>12 ug/ml). Estos niveles reducidos de la hormona D pueden disminuir la actividad del receptor de la vitamina D (VDR), lo que sugiere que las hormonas regulares de la vitamina D o el calcidiol, no se pueden metabolizar a calcitriol o se reduce la producción de calcitriol, y esto genera disminución de los receptores de la vitamina D a nivel óseo y muscular. Dukas y cols. demostraron en una forma interesante que el hecho de encontrar niveles séricos normales de 2.5 (OH) D₃ no excluye que exista deficiencia de la hormona D en una comunidad de ancianos, especialmente cuando los niveles de creatinina se encuentren por debajo de 65 ml/minuto. Este mismo investigador y su grupo demostraron que lograban reducir las caídas y por ende las facturas con alfacalcidol^{92,97,98}.

Desde hace aproximadamente veinte años, se ha logrado establecer que una ligera disminución de los niveles de la hormona D genera incremento de la PTH, especialmente cuando la depuración de la creatinina se reduce entre 60 y 80 ml/minuto, ocasionando una miopatía subclínica y una disminución de la fuerza muscular, lo que genera una disminución del balance y de la función muscular, lo cual puede incrementar el riesgo de caídas, especialmente en los pacientes de la tercera edad, con un incremento de los riesgos de fracturas⁹⁹⁻¹⁰³, este efecto ocasionado por los bajos niveles de vitamina D suele ser mejorado o revertido por el uso del alfacalcidol y calcitriol como lo demostraron Dukas y cols.^{92, 97-98, 104} El VDR (receptor de la vitamina D) se ha demostrado a nivel de los huesos, músculos y nervios; a los ratones que se les ha inducido una deleción del VDR, se les genera anomalías musculares y concluye que el VDR y la hormona D son necesarias para un desarrollo óptimo del desarrollo muscular, como lo demuestran Endo y cols.¹⁰⁵ Bischoff-Ferrari y cols. demostraron que en pacientes mayores se observa una disminución de la expresión del VDR en el tejido muscular y que dicha expresión se disminuye con la utilización de los glucocorticoides, especialmente si hay ausencia de la hormona D¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Van Staa y cols.¹⁰⁹ demuestran que la incidencia de caídas y de fracturas no vertebrales se incrementan rápidamente después de los primeros tres meses con el uso de glucocorticoides y se revierten al suspender el uso

de los esteroides, lo que explica que el riesgo de las caídas se debe en parte a la disminución del VDR y de los niveles de la hormona D.

Según *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines of the US Kidney Foundation*¹¹⁰, una disminución de Cr Cl por debajo de 60 ml/min, se asocia con una disminución de la densidad mineral ósea y se incrementa el riesgo de fractura, por ello se debe vigilar y darle importancia a la depuración de la creatinina y monitorizar los sistemas óseos y musculares. Creemos que el síndrome de niveles bajos de la hormona D se debe investigar y mantener una vigilancia estricta en aquellos pacientes:

1. De la tercera edad, con depuración de creatinina menor de 65 ml/min.
2. Pacientes con enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, lupus eritematoso, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades inflamatorias pulmonares, en los que se demuestre un incremento de los niveles de citoquinas como el TNF- α que generan una reducción del VDR.
3. Pacientes con trasplante de órganos (riñón, corazón, hígado), que utilizan ciclosporina y niveles altos de citoquinas.
4. Pacientes diabéticos, insuficiencia cardiaca, que tienen incremento de los niveles de citoquinas pro-inflamatorias con disminución de los niveles de depuración de creatinina.

CONTROVERSIAS CALCIO Y VITAMINA D

Alfacalcidol y calcitriol

Aspectos generales

1. Aumentan la absorción intestinal de calcio y fósforo.
2. Estimulan la reabsorción renal del calcio.
3. Regulación fisiológica del calcio (1α hidroxilasa, PTH y 24-hidroxilasa).
4. El calcitriol tiene una actividad paracrina en unos treinta tejidos.

5. Mecanismos de acción a través de la vía genómica y no genómica.
6. Efectos sobre huesos y cartílagos (osteoblastos y condrocitos).
7. Efectos sobre los músculos.

Efectos sobre la masa

Calcitriol: estudios

1. Hoikka y cols; Christiansen y cols; Jensen y cols; Falch y cols; Aloia y cols; Gallagher y

Riggs; Fujita y cols. (estudios realizados entre 1980 y 1990).

Algunos estudios se compararon con otros tratamientos; no hubo asignación aleatoria, pero algunos estudios fueron controlados.

Conclusión

1. La mayoría de los estudios mostraron un incremento de la masa ósea esquelética (10-20%?).
2. Otros estudios revelaron un incremento modesto.
3. Pocos estudios mostraron ningún efecto.

Experiencia con los estudios anteriores

1. Las pacientes con deficiencias o baja ingesta son las que mejor responden.
2. Ventana terapéutica.
3. Resistencia al órgano terminal.
4. Contribución a la fisiopatología de la osteoporosis.

Útiles en el tratamiento de la osteoporosis

Se dispone de trabajos basados en la evidencia en los que se analizan los datos de estudios clínicos con distribución aleatoria, incluidos metaanálisis de calcio y vitamina para el tratamiento de la osteoporosis.

Evidencias

1. La ingesta de calcio y vitamina D modula el incremento de la PTH y la resorción ósea relacionada con la edad.
2. La ingesta apropiada de calcio, por la dieta o por medio de suplementos, aumenta la DMO en la columna vertebral y no vertebral.
3. Bajas concentraciones de 25-OH vitamina D son frecuentes en la población a medida que van envejeciendo; mientras que en estudios prospectivos se han observado reducciones significativas en las fracturas de cadera y no vertebrales en pacientes que reciben calcio y vitamina D₃.
4. No es clara la dosis efectiva máxima, pero oscila entre 400 y 1000 UI/día.

Efectos sobre la fractura (calcitriol):

Estudios iniciales

1. Relacionados con raquitismo, osteomalacia e insuficiencia renal crónica.
2. Estudios no controlados para el tratamiento de la osteoporosis.
3. No se entendía bien la fisiopatología de la osteoporosis.

Primeros estudios

1. Jensen y cols. en 1985.
2. Ott y Chesnut y cols. en 1989.
3. Aloia y cols. en 1988.
4. Gallagher y Riggs en 1990.
5. Tilyard y cols. en 1992.

Conclusiones

1. Variables los resultados.
2. El mejor estudio, el de Gallagher y Riggs, -0.5 ug/día de calcitriol en 62 pacientes por un año, pero el estudio duró tres años; en estos dos años no se les administró calcitriol. Se observaron fracturas en 823/1000 años-paciente en el grupo control comparado con 450/1000 años-paciente en el ala tratada con calcitriol.
3. Tilyard y cols., Nueva Zelanda, trataron 600 mujeres posmenopáusicas con calcitriol. La tasa de fractura no se redujo en el primer año de tratamiento.

Efectos sobre la fractura (alfacalcidol):

Hayashi y cols. en 1992. Estudio abierto y aleatorizado. Se estudiaron 666 pacientes durante un año. Dosis de 1 ug/día sin suplementos de calcio. Este estudio demostró una tasa de fractura más baja comparada con los pacientes a quienes no se les dio tratamiento (76 contra 41/100 años-paciente).

Orimo y cols. y Tanizawa (Japón).

Prevención de las fracturas de cadera

Demostraron una reducción en la fractura de caderas entre 50 y 70% comparado con el gru-

po control; se demostró un incremento moderado de la masa ósea.

Menczel y cols, 1994, en Israel. Estudio abierto y prospectivo. Un grupo de 24 pacientes, 0.5 ug de alfacalcidol y 1 gramo de calcio elemental comparado con 42 pacientes con sólo calcio. En el primer grupo se encontró un incremento del 2% de la DMO. Dambacer y cols. en Suiza, en mujeres postmenopáusicas, utilizaron 1ug de alfacalcidol y 0.5 ug de calcitriol. Se observó un crecimiento en la DMO del 0.01%.

Osteoporosis

¿Cuál es la evidencia? Estudios sobre facturas:

1. Asignación aleatoria al tratamiento.
2. Doble ciego.
3. Los tamaños muestrales deben ser grandes (para evitar errores de tipo I o de tipo II).
4. El número de los pacientes que abandonan debe ser bajo (inferior al 20%).
5. Análisis por intención de tratar.
6. El análisis debe centrarse en el recuento del número de personas con fracturas, no en las cifras de fracturas (ya que estos últimos no son eventos independientes).
7. Los resultados deben reproducirse independientemente.

Déficit de vitamina D: ¿Un factor de riesgo de fractura susceptible de ser tratado? I

1. Observaciones previas

- a. La incidencia de fractura es más alta entre los individuos que viven en una residencia que entre los que viven en la comunidad.
- b. El déficit de vitamina D es un factor de riesgo de fractura de cadera.

2. Evidencias:

Thomas y cols. N Engl J Med 1998; 338:777. Observaron que el 57% de los pacientes hospitalizados tenían la 25(OH) D sérica disminuida (<15 ug/ml) y que estaba asociado con: la utilización de anticonvulsivantes, diálisis,

síndrome nefrótico, hipertensión, diabetes y la estación invernal. A pesar de la ingesta diaria recomendada y aquellos sin aparentes factores de riesgo.

Conclusión: se necesita mayor concienciación sobre el déficit de vitamina D en la población hospitalaria.

Déficit de vitamina D: ¿Un factor de riesgo de fractura susceptible de ser tratado? II

Controversias: ¿Es probable que el déficit de vitamina D ya estuviera presente al ingreso?

Komar y cols. Am Geriath Soc 1993; 41: 1057. Observaron que el déficit de vitamina D existía en el momento de ingreso en las residencias de pacientes de la tercera edad. Las concentraciones séricas de 25(OH) D estaban por debajo de 25 nmol/L en el 41% de los individuos. Se observaron elevaciones de PTH, Fosfatasa alcalina y osteocalcina en el 16%, 23% y 13%. Pero se observó una correlación positiva entre los niveles de 25(OH) D y masa ósea/fractura.

Chapuy y cols. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1129. Informaron que las ancianas francesas sanas que viven en residencias de tercera edad tienen hiperparatiroidismo secundario y un alto recambio óseo en invierno.

Déficit de vitamina D: ¿Un factor de riesgo de fractura susceptible de ser tratado? III

Tratamiento (Vitamina D y calcio):

Ooms y cols. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1052. Administración 400 UI de vitamina D3 /día a 177 mujeres y placebo a 171 mujeres de 70 o más años de edad. Un año más tarde observaron aumento de la 25(OH) D, 1,25(OH)₂ D y el cociente calcio/creatinina urinario, y una disminución de la PTH (1-84). La DMO en el cuello femoral izquierdo aumentó en el grupo de vitamina D en un 1.8% en el primer año y en el 0.2% en el segundo año (1.9% global; IC 95%, 0.4-3.4%).

Torgerson y cols. Q J Med 1995; 88: 135. Observaron que la incidencia de fractura de caderas entre las mujeres ancianas puede

reducirse con el uso de vitamina D y calcio. Calcularon los costos de las fracturas en todas las mujeres ancianas que tenían un índice de masa corporal (IMC) bajo en la comunidad y en las mujeres que viven en las residencias para la tercera edad.

Conclusión:

El calcio y la vitamina D reducen la fractura de cadera pero los costos son menores con la vitamina D parenteral.

Calcio y osteoporosis (Estudios clásicos)

1. **Dawson-Hughes y cols. en Boston.** N Engl J Med 1990; 323: 878.

Los suplementos de citrato-malato de calcio retardan la pérdida de masa ósea especialmente del hueso cortical en mujeres con ingestas menores de 400 ug/día.

2. **Reid y cols:** N Engl J Med 1993; 328: 460.

Las ingestas mayores de 750 ug/día tienen una acción benéfica tanto a nivel axial como apendicular.

3. **Prince y cols.** Australia N Engl J Med 1991; 325: 1189.

Documentan el efecto preventivo en la osteoporosis posmenopáusica con los suplementos de calcio y estrógenos.

4. **Chapuy y cols:** N Engl J Med 1992; 327: 357.

Resaltan el efecto preventivo de los suplementos de calcio asociado a vitamina D3.

5. **Tilyard y cols:** N Engl J Med 1992; 326: 357.

Se documentó el uso de calcitriol o calcio en la osteoporosis posmenopáusica.

Alfacalcidol y calcitriol

Asociado a calcio:

- Chapuy y cols. N Engl J Med 1992.

Estudiaron 3270 mujeres y analizaron el efecto del calcio con vitamina D o placebo. Analizaron la ocurrencia de fracturas de caderas en ancianos. Durante el seguimiento, se redujo significativamente la frecuencia de fracturas de caderas y de otros tipos de fracturas no vertebrales, $p < 0.05$ y $p < 0.02$.

Conclusión:

Este estudio demostró claramente, que el uso del calcio y de la vitamina D, especialmente el alfacalcidol y el calcitriol, proporcionan una ayuda importante, no importa la edad del paciente en la prevención y disminución de los riesgos de fracturas de caderas.

Otros estudios:

Chapau y cols. en 1992-1994.

Dawson-Hughes y cols. en 1990.

Lip y cols.

Thomas y cols.

Euronot Seneca-Suvimax.

Meunier y Delmos-Epidos.

Metaanálisis de Cochrane.

Estos estudios corroboraron la conclusión de Dawson-Hughes y de Chapuy y cols.

Uso de la vitamina D

Asociada a la terapia hormonal sustitutiva en la prevención de la pérdida ósea en mujeres en las primeras fases de la menopausia.

Komolainen y cols. Osteoporosis Int 1997; 7: 126.

Un estudio controlado a 2.5 años. No encontraron ningún beneficio al asociar la vitamina D.

Comentario: utilización de vitamina D regular, no alfacalcidol y/o calcitriol.

Calcio. Un mito recalitrante

1. Un elevado contenido de calcio en la dieta induce un mayor pico de la DMO; una baja ingesta de calcio, un menor pico de DMO.

2. Las respuestas son inciertas. Un estudio de distribución aleatoria en el que se compara la ingesta diaria de 200 mg con 400 mg, 600 mg, 800 mg y 1200 mg, demostró lo comentado en el punto 1.

Comentario: al revisar este estudio no son claras las conclusiones.

3. Hasta qué punto puede aumentar la absorción intestinal de calcio durante la carencia de calcio. No sabemos lo que es una baja ingesta

mientras no se haga un mejor diseño sobre este punto.

Vitamina D. Genotipos

Varios estudios de esta asociación con los genes candidatos tales como VDR, estrógeno, receptor de andrógenos, gen COL 1A, genotipos PP y Pp el alelo APOE*4.

Yamada y cols. describen una asociación entre la respuesta de la vitamina D activa y los genotipos TGF-1 en mujeres con osteoporosis posmenopáusica. Las mujeres con el genotipo CC respondieron a la vitamina D activa con un aumento en la DMO vertebral de un 1.6% y las que tenían genotipos TT o TC perdieron hueso.

Análisis: los grupos no estaban estratificados por genotipos.

Yamada y cols. *J Bone Miner. Res* 2000; 15: 415.

Nutrición

Una nutrición adecuada y apropiada es importante en todos los individuos pero no todos siguen una alimentación óptima para la salud ósea. Ejemplo: la delgadez extrema.

El calcio es el nutriente específico más importante para alcanzar el pico de la masa ósea. Hay suficientes datos para recomendar una ingesta de calcio en las diferentes etapas de la vida. Un elevado contenido en la alimentación de proteínas, fósforo y sodio interfiere de modo adverso el balance del calcio, pero no parece que sus efectos sean importantes en los individuos con la ingesta de calcio adecuada.

La vitamina D es necesaria para una absorción óptima de calcio y, por lo tanto, es importante para la salud ósea. Ejemplos: consumo bajo de calcio y vitamina D.

CONTROVERSIAS

CALCIO Y VITAMINA D

¿Hacia donde debe dirigirse la investigación futura?

1. Pico de masa ósea.
2. ¿Cuál es el impacto de la deficiencia de calcio y de la deficiencia de vitamina D en la infancia? ¿Puede invertirse?; ¿en todas las edades?
3. Se deben realizar estudios sobre niveles de vitamina D en las diferentes edades y en diferentes poblaciones como el nivel del mar y en las alturas, en climas cálidos y en clima frío, especialmente en los países de América Latina, para tener un mejor conocimiento sobre vitamina D.
4. Es preciso realizar estudios sobre los suplementos en la alimentación.

Estrógenos (área básica)

Experimental (ratones)

1. *Colin y cols.* *J Bone Miner. Res* 1999; 14: 57.
Señalan el papel del Estradiol 17 β en la absorción intestinal de calcio independiente de la

concentración de 1, 25 dihidroxivitamina D₃ en la rata.

2. *Liel y cols.* *Endocrinology* 1999; 140: 280.

Señalan que el estrógeno aumenta la expresión del receptor de la 1, 25-dihidroxivitamina D y la respuesta de la mucosa duodenal de la rata.

Conclusión: se requieren más estudios.

Calcio y litiasis renal

Describen que una elevada ingesta de calcio en la dieta parece disminuir el riesgo de cálculos renales, mientras que la ingesta de suplementos de calcio parece aumentar el riesgo.

Conclusión: no están claras las razones de esta asociación.

Calcio-Suplementos

Un mito recalcitrante

Evidencias

Jonson cols. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 219.

Un estudio con gemelos univitelinos sobre el efecto del suplemento con calcio sobre DMO (adolescentes mujeres entre 10 y 17 años).

El grupo con suplemento de calcio tuvo una DMO en la columna lumbar, un 1.6% mayor.

Johnson y cols: describen que el suplemento con calcio en prepúberes mostró un 2.9% mayor de incremento en la DMO en todas las localizaciones esqueléticas, con una variación entre 1.2% en el cuello femoral y 5.1% en la parte media de la diáfisis radial. A los tres años de seguimiento las diferencias no fueron significativas.

Bonjour y cols: J Clin Invest 1997; 97: 1287.

Señalan efectos beneficiosos de la ingesta de alimentos enriquecidos con calcio sobre el tamaño del hueso y sobre la masa del esqueleto apendicular, pero no axial (crecimiento óseo).

Compuesto

El calcio existe en la naturaleza unido a otras sustancias.

Los compuestos más comunes utilizados como suplementos incluyen:

	Porcentaje de calcio en las diferentes sales (%)
Carbonato de calcio	40
Fosfato de calcio	38
Citrato de calcio	27
Lactato de calcio	13
Gluconato de calcio	9

Absorción:

1. Los compuestos a base de carbonato se absorben mejor cuando se consume con las comidas.
2. Los citratos de calcio tienen buena absorción a cualquier hora del día. Se absorben mejor en los pacientes con acloridia, pero aumentan la absorción del aluminio y los carbonatos.

Eventos adversos

Son bien tolerados. Los eventos adversos son la constipación y la flatulencia. El ser humano a tra-

vés de la evolución, el intestino se adaptó a las concentraciones altas y bajas de calcio. Ejemplo: si existe un incremento alto de calcio por la dieta o por la ingestión de suplementos de calcio, el intestino excreta el exceso.

Síndrome lácteo alcalino: es raro actualmente.

Interferencias: (hierro, tetraciclinas).

Aspectos generales:

1. Depósito de calcio. Comienza en la vida intrauterina.
2. Periodos de mayor retención de calcio. Periodo prepuberal y pubertad temprana.
3. Adultos. Cuando se consolida el pico de masa ósea. Balance igual a cero.
4. Factor de riesgo. Osteoporosis (baja ingesta). Grupos más afectados (adolescentes y las mujeres mayores de 45 años).
5. Aporte de calcio (adolescentes y mujeres con riesgo de osteoporosis). Enriquecer la dieta utilizando los productos lácteos.

Conclusión:

Dos estudios:

1. Barany y cols. J Clin END Metab 1990; 70: 264.
2. Looker y cols. NHANES Osteoporosis int. 1993; 3: 177.

La ingesta adecuada de calcio disminuye el riesgo de la fractura de cadera en mujeres con menopausia tardía.

Los suplementos de calcio en forma de productos lácteos disminuyen la tasa de pérdida ósea mineral en mujeres premenopáusicas.

Referencias

1. Update Vitamin D/Calcium. Osteoporosis International 1998; 8 Suppl 2: S1-S50.
2. Dambacher MA, Schacht E, Scharia S. Alfacalcidol. State of the art of a physiological therapy for osteoporosis New insights into the pathogenesis of osteoporosis preclinical and clinical studies with Alfacalcidol Amsterdam, 1998.
3. Dawson-Hughes B. Vitamin D and Calcium: Recommended Intake for Bone Health. Osteoporos Int 1998; 8 Suppl 2: S30-34.
4. Meunier PJ. Calcium and Vitamin D are Effective in Preventing Fractures in Elderly People by Reversing Senile

- Secondary Hyperparathyroidism, *Osteoporos Int* 1998; 8 Suppl 2: S1-S2.
5. McKenna MJ. Differences of vitamin D status between various countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.
 6. Preece MA, Tomlinson S, Ribot CA, Pietrek J, Korn HT, Davies DM, et al. Studies on vitamin D deficiency in man. *Q J Med* 1975; 44: 575-589.
 7. McKenna MJ, Freaney R. Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Means to Defining Hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998; 8 Suppl 2: S3-S6.
 8. Freaney R, McBrinn Y, McKenna M. Secondary hyperparathyroidism in elderly people; combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 187-188.
 9. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, Van der Vijch WJF, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women; a randomized double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1052-1058.
 10. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-443.
 11. Thomas KK, Llyd-Jones MD, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hipovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1988; 338: 777-783.
 12. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol* 1996; 81: 1129-1133.
 13. Scharla SH. Prevalence of Subclinical Vitamin D Deficiency in Different European Countries. *Osteoporos Int* 1998; 8 Suppl. 2: S7-S12.
 14. Villareal DT, Civitelli R, Chines A, Avioli LV. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 628-634.
 15. Ooms ME, Lips P, Roos JC, Van der Vijgh WJF, Popp-Snijders C, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1177-1184.
 16. Chapuy MC, Durr F, Chapuy P. Age-related changes in parathyroid hormone and 25-hydroxycholecalciferol levels. *J Gerontol* 1983; 38: 19-22.
 17. Lips P, Hackeng WHL, Jongen MJM, Van Ginkel FC, Netelenbos JC. Seasonal variation in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 204-206.
 18. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ, and the EPIDOS Study Group. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1129-1133.
 19. Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaeert S, Verstuyf A. Vitamin D Metabolism and Action. *Osteoporos Int* 1998; 8 Suppl. 2: S13-S19.
 20. Pols HAP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JPTM. How About Vitamin D Receptor Polymorphisms? *Osteoporos Int* 1998; 8 Suppl 2: S20-S23.
 21. Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms are not related to bone turnover, rates of bone loss, and bone mass in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 827-834.
 22. Dawson-Hughes B, Harris SS, Finneran S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3657-3661.
 23. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional Osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676-1686.
 24. Riggs BL, Melton LJ 3rd. The prevention and treatment of Osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 620-627.
 25. Prince RL, Smith M, Dick I, et al. Prevention of postmenopausal Osteoporosis. A comparative study of exercise, Calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991; 325: 180-195.
 26. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of Osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 305-311.
 27. Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al. Long effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomised controlled trial. *Am J Med* 1995; 98: 331-335.
 28. Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 460-464.
 29. Soha H, Pietila K, Mustonen J, et al. Acute effects of calcium carbonate and citrate on secondary hyperparathyroidism on chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1991; 11: 465-469.
 30. Sambrook PN. Treatment of postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1495-1496.
 31. Fujita T. Studies of osteoporosis in Japan. *Metabolism* 1990; 39 (4 Suppl 1): 39-42.
 32. Burckhardt P, Burnand B, Thiebaud D, Gaillard R, Costanza M, Sloutskinds, Landry M, Paccaud F. IGFBP-3 as marker for osteoporosis of the hip in old men. *Bone* 1995; 16 Suppl.: 1905.
 33. Hoikka V, Alhava EM, Aro A, Karjalainen P, Rehnben V. Treatment of osteoporosis with 1-alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Acta Med Scand* 1980; 207: 221-224.
 34. Christiansen C, Christensen MS, MNair P, Hagen C, Stocklund KE, Transbol I. Prevention of early postmenopausal bone loss Controlled 2-year study in 315 normal females. *Eur J Clin Invest* 1980; 10: 273-279.
 35. Christiansen C, Christiansen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagens replacement therapy. *Lancet* 1981; i: 459-461.
 36. Jensen GF, Christiansen C, Transbol I. Treatment of postmenopausal osteoporosis. A controlled therapeutic trial comparing oestrogens/gestagens, 1.25 dihydroxyvitamin D3 and calcium. *Clin Endocrinol* 1982; 16: 515-524.
 37. Jensen J, Christiansen C, Rodbro O. Cigarette smoking, serum and bone loss during hormone replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med* 1985; 313: 973-975.
 38. Falch JA, Odegaard OR, Finnanger AM, Matheson I. Postmenopausal osteoporosis: no effect of three years treatment with 1.25 dihydroxycholecalciferol. *Acta Med Scand* 1987; 221: 199-204.
 39. Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Ross PL, Flaster E, Dilmanian FA. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Ann Intern Med* 1994; 120: 97-103.
 40. Gallagher JC, Riggs BL. Action of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on calcium balance and bone turnover and its effects on vertebral fracture rate. *Metabolism* 1990; 34 (4 Suppl. 1): 30-34.

41. Holick MF. Vitamin D Requirements for Humans of All Ages: New Increased Requirements for Women and Men 50 years and Older. *Osteoporos Int* 1998; 8 Suppl 1: S24-S29.
42. Ott SM, Chesnut CH. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Int Med* 1989; 110: 267-274.
43. Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *New Engl J Med* 1992; 326: 257-262.
44. Hayashi Y, Ujita T, Inoue T. Decrease of vertebral fracture in osteoporotics by administration of 1-alpha hydroxyvitamin D3 on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo controlled, double-blind prospective study. *Endocrine J* 1996; 43: 211-220.
45. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, et al. Effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 370-376.
46. Orimo H. Clinical application of 1 alpha (OH) D3 in Japan. *Akt Rheumatol* 1994; 19: 27.
47. Tanizawa T, Imura K, Ishii Y, et al. Treatment with active vitamin D metabolites and concurrent treatment in the prevention of hip fractures; a retrospective study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 163-170.
48. Dambacher MA, Kranich M, Schacht E, Neff M. Can The Fast Bone Loss In Osteoporotic and Osteopenic Patients be Stopped with Active Vitamin D Metabolites? *Calcif Tissue Int* 1997 60: 115-118.
49. Dambacher MA, Kranich M, Schacht E, Neff M. Can The Fast Bone Loss in Osteoporotic and Osteopenic Patients be Stopped with Active Vitamin D Metabolites? *Calcif Tissue Int* 1997 60: 115-118.
50. Chapuy MC, Areot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Amaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 237: 1637-1642.
51. Riggs BL, Melton 3rd. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *American J Med* 1983; 75: 899-901.
52. De Luca HF. 1.25 Dihydroxyvitamin D3 in the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7 Suppl 3: 24-29.
53. Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA. Advancing age bone 1.25-dihydroxyvitamin D receptors. *Endocrinology* 1990; 126 (2): 1053-1057.
54. Welsh JE, Jones WA. 1.25 (OH)2D3 Protects MG-63 Osteoblastm from TNF α and Ceramide induced Apoptosis. 10th Workshop on Vitamin D, Strasbourg Proceedings 1997; 405-406.
55. Lemire JM. Immunomodulatory actions of 1.25-Dihydroxyvitamin D3. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1995; 53(1-6): 599-602. Review.
56. Dequeker J, Declerck K, Van Cleemput J. Role of Alfacalcidol in Corticoid induced Osteoporosis. Autoimmune Diseases and Organ Trasplantation on Bone Quality and Immunomodulation. ILAR Congress of Rheumatology, Singapore. Proceeding 1997; 407-410.
57. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GT. Plasma calcidiol, season and parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 67-71.
58. Chapuy MC, Meunier PJ. Prevention of secondary hyperparathyroidism and hip fracture in elderly women with calcium and vitamin D3 supplements. *Osteoporos Int* 1996; 6 Suppl 3: S60-S63.
59. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-676.
60. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma 25-hydroxyvitamin D, season, and serum parathyroid hormone levels in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 67-71.
61. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400-406.
62. Van der Wielen RP, Lowik MRH, Van der Berg H, et al. Serum 25-OHD concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-210.
63. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. The Osteoporosis Methodology Group, and the Osteoporosis Research Advisory Group. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002; 23: 570-578.
64. Orimo H, Erich Schacht E. The D-Hormone Analog Alfacalcidol: The Pioneer Beyond the Horizon of Osteoporosis Treatment. *J Rheumatol Suppl* 2005; 76: 4-10.
65. Ueno K, Okamiya Y, Makita T, Kurozumi S, Kawashima H, Hashimoto Y. Studies on biopharmacological activity of active vitamine D3 analogues (VII) Effect of 1 alpha-hidroxy-cholecalciferol on renal function in rats and Beagle dogs (Japanese). *Nippon Yakurigaku Zaahi* 1979; 75: 631-671.
66. Consensus Development Conference: Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90: 107-110.
67. Consensus Development Conference: Diagnostic, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650.
68. World Congress on Osteoporosis, Amsterdam, The Netherland, May 1996. Satellite symposium on new aspects in therapy with active vitamin D derivatives. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 100-133.
69. IOF World Congress on Osteoporosis, Berlin, Germany, September 1998. Satellite symposium on aspect of alfacalcidol new aspect of a physiological anti-osteoporotic therapy. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 292-343.
70. IOF World Congress on Osteoporosis, Chicago, Illinois, USA, June 2000. Satellite symposium on aspect of alfacalcidol and D- hormone analogs. *Osteoporos Int* 2000; 11 Suppl 2.
71. IOF World Congress on Osteoporosis, Lisbon, Portugal, May 2002. Satellite symposium on new finding on the effect of alfacalcidol and D-hormone analogs on fractures. *Osteoporos Int* 2002; 13: Suppl.
72. IOF World Congress on Osteoporosis, Rio de Janeiro, Brazil, May 2004. Satellite symposium on glucocorticoid/inflammation induced osteoporosis –pleiotropic effect of D-hormone analogs. *Osteoporos Int* 2004; 15: Suppl.
73. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. The Osteoporosis Methodology Group, and the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in post menopausal women. *Endocrine Rev* 2002; 23: 560-569.
74. Richy F, Ethgen O, Bryyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis a meta-analysis of their effect on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004; 15: 301-310.
75. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541.

76. Harris S, Watts N, Genant H, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with post-menopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
77. Ettinger B, Black D, Milllak B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: result from a 3-year randomized clinical trial. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA* 1999; 282: 637-645.
78. Sambrook PN, Schacht E. Introduction D-Hormones Alfacalcidol and Calcitriol for Prevention and Treatment of Glucocorticoid/Inflammation-Induced Osteoporosis. *J Rheumatol Suppl* 2005; 76: 1-3.
79. Ringe JD, Schacht E. Prevention and therapy of osteoporosis the respective roles of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol Int* 2004; 24: 189-197.
80. Shacht E. Rationale for treatment of involutional osteoporosis in women and for prevention and treatment of corticosteroid – induced osteoporosis with alfacalcidol. *Calcify Tissue Int* 1999; 65: 317-327.
81. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 9: 75-81.
82. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: A 3 year follow up. *J Rheumatol* 1996; 23: 995-1000.
83. Lakatos P, Nagy Z, Kiss L, et al. Prevention of corticosteroid induced osteoporosis by alfacalcidol. *Z Rheumatol* 2000; 59 Suppl 1: 148-152.
84. Shane E, Adesso V, Namerow P, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss alter cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004; 350: 767-776.
85. De Nijs RNJ, Jacobs JWJ, Algra A, Lems WF, Bijlsma JWJ. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int* 2004; 15: 589-602.
86. De Luca HF, Cantorna MT. Vitamin D. Its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579-2585.
87. Lempert UG, Minne HW, Albrecht B, Scharla SH, Matthes F, Ziegler R. 1,25-dihydroxy-vitamin D3 prevents the decrease of bone mineral appositional rate in rats with inflammation-mediated osteopenia (IMO). *Bone Miner* 1989; 7: 149-158
88. Endo I, Inoue D, Mitsui T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003; 144: 5138-5144.
89. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 9: 75-81.
90. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *New Engl J Med* 1993; 328: 1747-1752.
91. Ringe JD, Schacht E. Prevention and therapy of osteoporosis: The respective roles of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol Int* 2004; 24: 189-197.
92. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 230-236.
93. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Schacht E, Rahlfs VW. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid induced osteoporosis *Rheumatol Int* 2004; 24: 63-70.
94. Dukas L, Schacht E, Staehelin HB. Use of diuretics is associated with lower D-hormone serum levels but not with serum 25-hydroxyvitamin D in community dwelling elderly men and women. Results from the baseline cross-sectional analyses of the Aims-Study. *Osteoporos Int* 2002; 13: S75.
95. Elbert R, Jovanovic M, Ulmer M, et al. Downregulation by nuclear factor kappa B of human 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase promoter. *Mol Endocrinol* 2004; 18: 2440-2450.
96. Oelzner P, Müller A, Deschner F, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1997; 23: 193-198.
97. Dukas LC, Erich Schacht E. Low Creatinine Clearance, Glucocorticoid Treatment, Rheumatoid Arthritis-Different Etiologies for Low D-Hormone Syndrome and Its Associated Increases Risk for Fall. *J Rheumatol Suppl* 2005; 76: 44-46.
98. Dukas L, Schacht E, Mazon Z, Stähelin HB. A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: A low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteoporos Int* 2005; 16: 332-338.
99. Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976; 20: 626-629.
100. Peacock M, Heyburn P. Effect of vitamin D3 metabolites on proximal muscle weakness. *Calcif Tiss Res* 1977; 24 Suppl: R20-3.
101. Martínez I, Saracho R, Montenegro J, Liach F. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am Kidney Dis* 1997; 29: 496-502.
102. Bischoff HA, Stähelin HB, Urscheler N, et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 54-58.
103. Dhesi JK, Bearn LM, Monitz C, et al. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 891-897.
104. Dukas L, Schacht E, Bischoff HA. Better functional mobility in community-dwelling elderly is related to D-hormone serum levels and to a daily calcium intake. *J Nutr Health Aging* 2005; published online.
105. Endo I, Inoue D, Mitsui T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors *Endocrinology* 2003; 144: 5138-5144.
106. Bischoff HA, Stähelin HB, Urscheler N, et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 54-58.
107. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 265-269.
108. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
109. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim A, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
110. K/DOQI practice guidelines for bone metabolism and diseases in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 Suppl 3: S7-S28.