

# El papel del calcio y la vitamina D en la prevención y tratamiento de la osteoporosis

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2019000200003>

## Martínez-Laguna D<sup>1,2,3</sup>

*1 Centro de Atención Primaria Barcelona Ciudad, Instituto Catalán de la Salud. Barcelona (España)*

*2 Grupo de Investigación en Enfermedades Prevalentes del Aparato Locomotor en Atención Primaria (GREMPAL); Instituto Universitario para la Investigación en Atención Primaria de Salud Jordi Gol i Gurina (IDIAP Jordi Gol); Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona (España)*

*3 Centro de Investigación Biomédica en Red - Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid (España)*

## INTRODUCCIÓN

El papel del calcio y la vitamina D en el metabolismo óseo es conocido desde hace muchos años. El calcio es uno de los principales componentes del hueso y, junto a la matriz de colágeno, es responsable de facilitar la fuerza y la resistencia del esqueleto [1].

La máxima masa ósea se adquiere hacia los 30 años de edad y depende de factores genéticos y ambientales, entre ellos, de la ingesta de calcio. Una vez conseguido el pico de masa ósea es necesario mantener un aporte de calcio mínimo para evitar la pérdida de masa ósea.

La vitamina D es responsable de mantener la homeostasis del calcio y el fósforo, favoreciendo su reabsorción a nivel renal e intestinal. Su déficit se asocia a una alteración de la mineralización ósea, provocando raquitismo en niños y osteomalacia en adultos.

La osteoporosis es un proceso crónico prevalente; constituye un problema de salud pública asociado a una importante morbilidad y mortalidad [2]. Es de esperar que con el envejecimiento de la población su prevalencia vaya en aumento [3]. La actividad física y una correcta nutrición son dos medidas que se asocian a una reducción del riesgo de osteoporosis [4]. La ingesta de calcio adecuada, junto a unos niveles de vitamina D suficientes, han demostrado ser una buena opción para mantener un estado óseo sano [5].

## CALCIO, VITAMINA D Y FUNCIÓN MUSCULAR

La interacción entre el esqueleto y su musculatura asociada se produce a través del efecto mecánico directo y de potenciales mecanismos hormonales.

En este sentido, el calcio juega un papel muy importante a través del control y la regulación neuromuscular de las fibras de miosina intracelular, responsables de la contracción y relajación del músculo esquelético [6]. La vitamina D es responsable de la absorción y regulación del calcio en las células musculares [7].

Disponemos de escasa evidencia en relación con el uso de suplementos de calcio y vitamina D y la pérdida de masa muscular y el aumento de las caídas asociadas al envejecimiento. Una revisión sistemática sugiere un escaso pero significativo efecto positivo de la suplementación sobre la fuerza muscular, pero no sobre la masa o la potencia musculares [8]. No se observaron diferencias entre el uso de suplementos de vitamina D en comparación a los suplementos de vitamina D junto a calcio.

Es de esperar que una peor función muscular se asocie a un aumento del riesgo de caídas y, en consecuencia, a un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas. La suplementación con 700-1.000 UI de vitamina D (sola o asociada a calcio) se asocia a un descenso del 19% del riesgo de caídas [9]. El papel del calcio es controvertido, aunque datos recientes sugieren que su adición o no a la vitamina D no tienen un efecto sobre el riesgo de caídas [10,11].

Así pues, aunque el calcio está íntimamente involucrado en la fisiología muscular, la evidencia sugiere que la optimización de la vitamina D, en lugar de la suplementación con calcio, reduce el riesgo de caídas [12].

## CALCIO, VITAMINA D Y METABOLISMO ÓSEO

Una nutrición adecuada con un aporte de calcio suficiente es necesaria para adquirir un correcto pico de masa ósea hacia la tercera década de vida. A partir de la cuarta década de vida la masa ósea empieza a disminuir de forma progresiva, de manera constante en los hombres y de forma acelerada en las mujeres postmenopáusicas. Para frenar la pendiente de caída de la masa ósea es necesario mantener un aporte adecuado de calcio y unos niveles óptimos de vitamina D.

En general, se considera que un aporte de calcio diario de 1.000 mg es apropiado en niños hasta la

adolescencia, momento en el cual el calcio aportado debe ser de unos 1.300 mg/día. Entre los 19 y los 50 años se recomienda un aporte de 1.000 mg/día que debe aumentar a 1.200 mg/día en las mujeres a partir de la menopausia y en los hombres a partir de la séptima década de vida. En cuanto al aporte de vitamina D, se recomienda que sea entre 600-800 UI/día [13].

Un reciente meta-análisis observó un discreto aumento de la densidad mineral ósea (DMO) en relación con el aumento del aporte de calcio, tanto a través de la dieta (0,6-1,8%) como de suplementos (0,7-1,8%) [14].

En cuanto a la vitamina D, esta es responsable del mantenimiento de la homeostasis del calcio. Niveles muy bajos se asocian a la aparición de osteomalacia y niveles altos pueden aumentar la reabsorción ósea y deteriorar la mineralización, siendo necesario ser prudentes en su uso en la práctica clínica habitual [15]. Además, el cambio que se observa en la DMO se relaciona con los niveles plasmáticos basales de 25-OH-vitamina D y los cambios de los niveles de la misma en el tiempo [16].

Por todo ello, la Agencia Europea del Medicamento recomienda un aporte adecuado de calcio (en la dieta o mediante el uso de suplementos), así como actividad física y unos niveles de vitamina D adecuados para mantener la salud ósea [17].

#### CALCIO Y VITAMINA D EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

La mayoría de los fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis están autorizados en el contexto de una repleción de calcio y de vitamina D. Para el proceso de registro casi siempre se comple-

mentan los participantes con calcio y vitamina D, tanto en el grupo con placebo como en el grupo con fármaco activo (Tabla 1).

La tendencia actual es analizar mediante encuestas dietéticas la ingesta de calcio en la dieta y, en caso de ser insuficiente, suplementar si es posible a través de la dieta o, en caso contrario, de suplementos [17]. En cuanto a la vitamina D se recomienda determinar los niveles plasmáticos de 25-OH-vitamina D y, en caso de ser inferiores a 20 ng/ml, suplementar con dosis de 800-1.000 UI/día. Diferentes guías de práctica clínica, tanto nacionales [18] como internacionales [19] así lo recomiendan.

Además, unos niveles insuficientes de vitamina D se han descrito asociados a una respuesta inadecuada de los fármacos para la osteoporosis. En un estudio que incluyó 210 mujeres con osteoporosis postmenopáusica tratadas con bifosfonatos (la mayoría orales; solo 38 pacientes con zoledronato) se observó que aquellas pacientes que mantenían unos niveles de 25-OH-vitamina D  $\geq 33$  ng/ml presentaban una probabilidad 4,5 veces mayor de presentar una respuesta favorable al tratamiento antirresortivo [20]. En la misma línea, un estudio observacional, realizado con las pacientes de la base de datos SIDIAP (*Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària*) que iniciaban un bifosfonato oral entre 2006-2007, observó que la probabilidad de respuesta inadecuada al tratamiento, valorada como la presencia de cualquier fractura durante el tratamiento, fue 2,7 veces más probable en aquellos pacientes con insuficiencia de vitamina D [21].

**Tabla 1. Uso de calcio y vitamina D de forma coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis con los fármacos actualmente aprobados por la EMA\* y/o la FDA\***

Fármaco	Estudio (Autor)	Suplemento calcio	Suplemento vitamina D	Porcentaje suplementado
Alendronato	FIT (Black <i>et al.</i> ) [28]	500 mg	250 UI	82%
Risedronato	VERT (Harris <i>et al.</i> ) [29]	500 mg	500 UI	100%
Ibandronato	BONE (Delmas <i>et al.</i> ) [30]	500 mg	400 UI	100%
Zoledronato	HORIZON (Black <i>et al.</i> ) [31]	1.000 mg	400 – 1.000 UI	100%
Raloxifeno	MORE (Ettinger <i>et al.</i> ) [32]	500 mg	400 – 600 UI	100%
Bazedoxifeno	(Silverman <i>et al.</i> ) [33]	<1.200 mg	400 – 800 UI	100%
Teriparatida	<i>Fracture Prevention Trial</i> (Neer <i>et al.</i> ) [34]	1.000 mg	400 – 1.200 UI	100%
Denosumab	FREEDOM (Cummings <i>et al.</i> ) [35]	>1.000 mg	400 – 800 UI	100%
Romozosumab	FRAME (Cosman <i>et al.</i> ) [36]	500 – 1.000 mg	600 – 800 UI	100%

\* EMA: Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*); FDA: Administración para los Alimentos y Medicamentos (*Food and Drugs Administration*).

En un análisis del ensayo clínico FOCUS-D (*Fosavance vs. standard care-use and study of vitamin D*) de pacientes tratadas con alendronato y vitamina D se vio que los niveles plasmáticos de vitamina D se correlacionaban con los cambios en la DMO, tanto a nivel lumbar como femoral, de las pacientes tratadas con alendronato [22].

En un estudio realizado en 153 mujeres con osteoporosis postmenopáusica que iban a recibir una primera dosis de zoledronato se observó que los niveles de 25-OH-vitamina D eran inferiores en aquellas que presentaron una reacción de fase aguda, de tal forma que aquellas con unos niveles de 25-OH-vitamina D <30 ng/ml presentaban 4,2 veces más riesgo de presentar dicha reacción [23]. En los pacientes tratados con zoledronato se recomienda la valoración de los niveles plasmáticos de creatinina, calcemia y 25-OH-vitamina D, siendo necesarios corregirlos antes de la administración para evitar la aparición de una hipocalcemia clínicamente significativa.

Un estudio observacional taiwanés de base poblacional analizó la relación entre el uso de bifosfonatos y la aparición de fibrilación auricular, observando un mayor riesgo en los pacientes tratados con bifosfonatos, pero un potencial efecto beneficioso de la vitamina D reduciendo la aparición de fibrilación auricular [24].

En cuanto a denosumab, un estudio realizado con 41 pacientes con osteoporosis primaria, donde 18 recibieron únicamente denosumab y 23 denosumab junto a 1.200 mg calcio y 400 UI de vitamina D al día, observó un mayor cambio de la DMO en el grupo combinado en comparación con el grupo tratado exclusivamente con denosumab [25]. A los 12 meses a nivel lumbar se observó un aumento del 6% en el grupo con monoterapia y un 8,9% en el grupo de tratamiento combinado, diferencia no significativa ( $p=0,22$ ). A nivel femoral se observó un aumento del 1,2% y del 3,6% a los 12 meses respectivamente, diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ). Si bien ningún paciente presentó hipocalcemia, la adición de calcio y


vitamina D, no se asoció a un descenso de los niveles de calcemia, hecho que sí se observó en el grupo monoterapia. Los autores concluyen la necesidad de suplementar con calcio y vitamina D a los pacientes tratados con denosumab.

Recientemente se ha publicado el ensayo clínico VERO (*The vertebral fracture treatment comparisons in osteoporotic women*), donde 1.360 mujeres con osteoporosis postmenopáusica establecida se aleatorizaron a recibir teriparatida o risedronato durante dos años, junto a 500-1.000 mg/día de calcio y 400-800 UI/día de vitamina D (principalmente colecalciferol). Un análisis *post-hoc* [26] observó que las pacientes tratadas con teriparatida presentaban a los seis meses un descenso de los niveles medios de 25-OH-vitamina D (de 31,9 ng/ml a 24,5 ng/ml), hecho que no se observó en las pacientes tratadas con risedronato (de 31,5 ng/ml a 32,2 ng/ml). El porcentaje de pacientes con niveles insuficientes de vitamina D aumentó en el grupo teriparatida, mientras que el grupo risedronato descendió. No se observaron, sin embargo, diferencias significativas en el efecto anti-fractura en relación con los niveles de 25-OH-vitamina D.

Por último comentar que un estudio de coste-efectividad concluyó que el uso de los suplementos de calcio y vitamina D en mujeres y hombres >60 años con osteoporosis era coste-efectivo, recomendando desde una perspectiva económica su uso, incluso en pacientes tratados con otros fármacos para la osteoporosis [27].

## CONCLUSIÓN

Es recomendable corregir los niveles de calcio y vitamina D, preferiblemente a través de la dieta o del uso de suplementos, en los pacientes con osteoporosis que van a recibir un fármaco antirresortivo u osteoformador. Se trata de una intervención coste-efectiva. Además, la corrección de los niveles de vitamina D se puede asociar a un descenso del riesgo de caídas, y, por tanto, a un menor riesgo de fracturas osteoporóticas.

 **Conflicto de intereses:** El autor declara haber recibido honorarios personales de Eli Lilly, Amgen, Ferrer, Rubió y Novartis

## Bibliografía

- Seeman E. Structural basis of growth-related gain and age-related loss of bone strength. *Rheumatology* (Oxford). 2008;47(Suppl 4):iv2-8.
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård 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.
- Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev*. 1985;7:178-208.
- Mendoza N, De Teresa C, Cano A, Godoy D, Hita-Contreras F, Lapotka M, et al. Benefits of physical exercise in postmenopausal women. *Maturitas*. 2016;93:83-8.
- Rizzoli R. Nutritional aspects of bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:795-808.
- Gehlert S, Bloch W, Suhr F. Ca<sup>2+</sup>-dependent regulations and signaling in skeletal muscle: from electro-mechanical coupling to adaptation. *Int J Mol Sci*. 2015;16:1066-95.
- Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJC, Walrand S, Kanis JA, et al. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas*. 2014;79:122-32.
- Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2014;99:4336-45.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692.
- LeBlanc ES, Chou R. Vitamin D and Falls-Fitting new data with current guidelines. *JAMA Intern Med*. 2015;175:712-3.
- Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1299-310.
- Harvey NC, Biver E, Kaufman J-M, Bauer J, Branco J, Brandi ML, et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing. *Osteoporos Int*. 2017;28:447-62.
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011.
- Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4183.
- Reid IR, Bolland MJ. Skeletal and non-skeletal effects of vitamin D: is vitamin D a tonic for bone and other tissues? *Osteoporos Int*. 2014;25:2347-57.
- Clifton-Bligh PB, Nery ML, Clifton-Bligh RJ, Fulcher GR, Baber R. Changes in bone mineral density related to changes in serum 25-OH vitamin D concentrations over a two-year period in postmenopausal women. *Endocrine*. 2017;58:587-90.
- Cano A, Chedraui P, Goules DG, Lopes P, Mishra G, Mueck A, et al. Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;107:7-12.
- González-Macías J, del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués 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;215:515-26.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30:3-44.
- Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is  $\geq 33$  ng/ml. *Osteoporos Int*. 2012;23:2479-87.
- Prieto-Alhambra D, Pagès-Castellà A, Wallace G, Javadi MK, Judge A, Nogués X, et al. Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29:268-74.
- Roux C, Binkley N, Boonen S, Kiel DP, Ralston SH, Reginster J-Y, et al. Vitamin D status and bone mineral density changes during alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2014;94:153-7.
- Crotti C, Watts NB, De Santis M, Cerbelli A, Fabbri G, Cavacchio F, et al. Acute phase reactions after zoledronic acid infusion: protective role of 25-hydroxyvitamin D and previous oral bisphosphonate therapy. *Endocr Pract*. 2018;24:405-10.
- Yang HY, Huang JH, Chiu HW, Lin YK, Hsu CY, Chen YJ. Vitamin D and bisphosphonates therapies for osteoporosis are associated with different risks of atrial fibrillation in women: A nationwide population-based analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e12947.
- Nakamura Y, Suzuki T, Kamimura M, Murakami K, Ikegami S, Uchiyama S, et al. Vitamin D and calcium are required at the time of denosumab administration during osteoporosis treatment. *Bone Res*. 2017;5:17021.
- Minisola S, Marin F, Kendler DL, Geusens P, Zerbinì CAF, Russo LA, et al. Serum 25-hydroxy-vitamin D and the risk of fractures in the teriparatide versus risedronate VERO clinical trial. *Arch Osteoporos*. 2019;14:10.
- Hiligsmann M, Ben Sedrine W, Bruyere O, Evers SM, Rabenda V, Reginster J-Y. Cost-effectiveness of vitamin D and calcium supplementation in the treatment of elderly women and men with osteoporosis. *Eur J Public Health*. 2015;25:20-5.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4118-24.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999;282:1344-52.
- Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int*. 2004;15:792-8.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1809-22.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999;282:637-45.
- Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1923-34.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1434-41.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65.
- Cosman F, Crittenden DB, Reid IR, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375:1532-43.

## TEST DE AUTOEVALUACIÓN

**1. Con respecto al efecto de la suplementación sobre el músculo con vitamina D sola en comparación con calcio y vitamina D, señale la respuesta:**

- a. *Mejora la fuerza muscular*
- b. *Mejora la masa muscular*
- c. *Mejora la potencia muscular*
- d. *Aumenta el número de miocitos*

**2. De los estudios de referencia con los distintos fármacos, en el que se indicó una mayor cantidad de vitamina D, fue con el fármaco y (acrónimo):**

- a. *Alendronato (FIT)*
- b. *Risedronato (VERT)*
- c. *Raloxifeno (MORE)*
- d. *Ninguno de los anteriores*

**3. En el estudio de referencia con zoledronato, podemos afirmar que es cierto:**

- a. *Ambos grupos el tratado y el placebo recibieron calcio y vitamina D*
- b. *La reacción que se produce en la fase aguda, parece ser más intensa cuando las pacientes tenían niveles bajos de vitamina D*
- c. *Existe cierto riesgo de hipocalcemia con la administración de zoledronato*
- d. *Todo lo anterior es cierto*

**4. En el tratamiento de la osteoporosis se aconseja la administración de calcio y vitamina D, dado que:**

- a. *En todos los estudios de referencia se ha administrado calcio y vitamina D tanto en los grupos que recibían el fármaco como el placebo*
- b. *Esta administración es costo-efectiva*
- c. *Es aconsejable utilizar la suplementación farmacológica solo cuando no se ha podido realizar por dieta*
- d. *Todo lo anterior es cierto*

**5. Con respecto a la fisiología del calcio y la vitamina D, señale la respuesta correcta:**

- a. *El déficit de calcio puede condicionar la obtención de un menor pico de masa ósea*
- b. *El déficit de vitamina D puede producir osteomalacia en los adultos*
- c. *El déficit de vitamina D puede producir raquitismo en los niños*
- d. *Todo lo anterior es cierto*