

La suplementación de calcio y vitamina D en el manejo de la osteoporosis. ¿Cuál es la dosis aconsejable de vitamina D?

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000200006>

Sosa Henríquez M^{1,2}, Gómez de Tejada Romero MJ^{1,3}

1 Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral Óseo. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)

2 Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)

3 Departamento de Medicina Interna. Universidad de Sevilla. Sevilla (España)

Resumen

Los fundamentos fisiopatológicos que justifican la suplementación con calcio y vitamina D en la osteoporosis se sustentan en una amplia evidencia científica que se ha obtenido a través de varios ensayos clínicos aleatorizados y posteriores meta-análisis que han demostrado una reducción del riesgo de fracturas osteoporóticas estadísticamente significativa y clínicamente relevante. Esta evidencia ha conducido a su recomendación por parte de varias sociedades científicas interesadas en el manejo de la osteoporosis.

Con el fin de optimizar la eficacia y el balance beneficio/riesgo de estos, el calcio y la vitamina D deben administrarse conjuntamente con los fármacos que se prescriban para el tratamiento de la osteoporosis, pues en todos estos estudios de referencia se ha utilizado calcio y vitamina D tanto en la rama que recibe el fármaco como la del placebo. La sal de calcio mayormente utilizada es el carbonato y el metabolito de la vitamina D, el colecalciferol o vitamina D₃.

No existe consenso ni evidencia científica concluyente sobre cuál es la dosis a emplear en la deficiencia de vitamina D asociada a osteoporosis. No obstante, la tendencia ha sido siempre a ir aumentando estas cantidades, desde las 400 UI que se recomendaban hace unos 30 años a las 2.000 UI diarias de la actualidad. Revisaremos en este artículo cuales son las recomendaciones que se realizan por medio de las guías clínicas, al recoger éstas la evidencia científica disponible.

Justificación para utilizar calcio y vitamina D en osteoporosis

La osteoporosis es la enfermedad del metabolismo óseo más frecuente¹ y se caracteriza por una disminución significativa de la densidad mineral ósea que va acompañada de alteraciones en la microarquitectura del hueso, lo que resulta en incremento de la fragilidad del esqueleto y, por consiguiente, en aumento del riesgo de fracturas². Se trata de una enfermedad claramente relacionada con el envejecimiento, de modo que la prevalencia, que en mujeres de edades comprendidas entre 50 y 59 años se ha estimado en un 4%, aumenta hasta el 52% en mujeres mayores de 80 años². La fractura de cadera en mujeres osteoporóticas produce un aumento de la mortalidad a lo largo de los dos primeros años post-fractura de entre un 12 y 20%, y más del 50% de las supervivientes no son capaces de retornar a una vida independiente, requiriendo muchas de ellas de ayuda domiciliar a largo plazo³.

El calcio es un nutriente de tipo mineral que cumple funciones clave en la fisiología del ser humano. En relación con el hueso, se trata de un constituyente básico de los cristales de hidroxapatita de calcio, forma que contiene el 99% del calcio del organismo y componente fundamental de huesos y dientes. Una insuficiente acumulación de calcio conlleva una baja mineralización del hueso y un descenso del pico de masa ósea, siendo este uno de los factores clave para la aparición de osteoporosis y fracturas osteoporóticas asociadas. En este sentido, el tejido óseo actúa como reservorio de calcio para garantizar la eficien-

cia de todos estos procesos fisiológicos, regulándose su salida del hueso a través del proceso de remodelado óseo⁴.

Por otra parte, la vitamina D, hormona D, ó 1,25(OH)₂D (1,25 dihidroxicolecalciferol, o calcitriol) facilita la absorción intestinal del calcio mediante la regulación de las proteínas transportadoras de calcio y la consecuente promoción del transporte de calcio transcelular a nivel del intestino⁵. La función principal del sistema endocrino de la vitamina D a nivel óseo es preservar la homeostasis del calcio sérico; por ello, la deficiencia de vitamina D provoca un hiperparatiroidismo secundario que normaliza el calcio sérico mediante un aumento de síntesis renal de hormona D a partir de su precursor inmediato, calcidiol ó 25(OH)D (25-hidroxi colecalciferol), aumentándose tanto la absorción intestinal de calcio dietético como la resorción ósea de modo compensatorio a expensas de aumento de recambio óseo y consecuente pérdida de masa ósea⁵. La deficiencia de vitamina D, incluso moderada, puede promover la pérdida ósea fisiológica mediada por la edad y, con ello, acelerar el proceso fisiopatológico de la osteoporosis, aumentando de manera relevante el riesgo de fracturas osteoporóticas por fragilidad⁶. Además, no se puede obviar el importante impacto de la vitamina D sobre la biología del músculo, habiéndose observado que el aumento del riesgo de caídas asociado a la hipovitaminosis D puede derivar en un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas⁵.



Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez (manuel.sosa@ulpgc.es)

El calcio y la vitamina D en los ensayos clínicos aleatorizados y los meta-análisis

Meta-análisis con resultados positivos

Disponemos de numerosos meta-análisis realizados con los muchos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), dobleciego, controlados con placebo, en el tratamiento de la osteoporosis. La inmensa mayoría de estos estudios han sido realizados con carbonato de calcio y con colecalciferol como metabolito de la vitamina D, y, por tanto, la forma más fisiológica⁷, en pacientes con distinto grado de riesgo de osteoporosis e, incluso algunos de ellos, con osteoporosis objetivamente diagnosticada.

La mayoría de los meta-análisis de estos ECA han demostrado una reducción del riesgo de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, incluidas fracturas de cadera, sin duda estas últimas las más relevantes desde el punto de vista de morbi-mortalidad e impacto socio-sanitario. Por haberse realizado muchos de los ECA mencionados en las décadas de los ochenta y noventa, con metodologías de investigación clínica en metabolismo mineral óseo tal vez diferentes, hemos centrado nuestra revisión principalmente en los meta-análisis más recientes, esto es, aquellos publicados en la última década.

Así, en 2014 se publicaron los datos de una revisión sistemática realizada según la metodología Cochrane sobre el papel de la vitamina D en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas y hombres de edad avanzada. Este trabajo incluyó datos de 91.791 pacientes (incluidos no institucionalizados, institucionalizados, e incluso hospitalizados) con distintos riesgos de fractura osteoporótica, provenientes de 53 ECA. Seleccionados 10 ECA (n=49.976) en los que se utilizó suplementación conjunta de calcio y vitamina D (la mayoría realizados con colecalciferol como forma de vitamina D utilizada), los investigadores concluyeron, que el calcio y la vitamina D reducían el riesgo de fractura de modo estadísticamente significativo (RR: 0,95; IC 95% -intervalo de confianza al 95%-: 0,90-0,99). Además, por tipo de fractura -evidencia de buena calidad nuevamente- encontraron reducciones de riesgo estadísticamente significativas tanto para fractura de cadera (9 ECA; n=49.853; RR: 0,84; IC 95%: 0,73-0,96), como para otras fracturas no vertebrales (8 ECA; n=10.380; RR: 0,86; IC 95%: 0,78-0,96). El análisis no detectó una reducción de riesgo estadísticamente significativa asociada al tratamiento con calcio y vitamina D en relación con las fracturas vertebrales⁸, si bien es conocido que este tipo de fractura osteoporótica tiene habitualmente mejor pronóstico y menos complicaciones que las anteriores, cursando a veces incluso de manera asintomática.

Ese mismo año, el grupo neozelandés de Bolland y Reid, bien conocido en el campo de la investigación en metabolismo mineral óseo por su opinión desfavorable a la necesidad de suplementación de calcio y vitamina D, publicó un meta-análisis secuencial en el que, adicionalmente a otros parámetros de salud extraósea, analizaron la reducción de riesgo de aparición de fracturas. De acuerdo a su punto de corte de reducción mínima de riesgo del 15% como límite clínicamente significativo, no encontraron el tratamiento con calcio y vitamina D relevante para la reducción de riesgo de fracturas totales o fractura de cadera. No obstante, según los resultados de su propio análisis estadístico, sí se alcanzó la significación estadística en fracturas totales, con una reducción de riesgo del 8% (RR: 0,92; IC 95%: 0,85-0,99), y más aún en fractura de cadera, con una reducción de riesgo que alcanzó el 16% (RR: 0,84; IC 95%: 0,74-0,96; p=0,009)⁹.

Otro trabajo fue el realizado con el soporte de la NOF (*National Osteoporosis Foundation*) estadounidense que incluyó datos de 30.970 individuos agrupados en un total de 8 ECA para analizar efectos sobre la incidencia de fracturas totales y 6 ECA en relación solo con fractura de cadera. Los resultados apuntaron un efecto positivo del tratamiento de calcio y vitamina D, nuevamente colecalciferol en casi todos los ECA, alcanzándose una reducción del riesgo del 14% (RR: 0,86; IC 95%: 0,75-0,98) para fracturas totales, y con una robusta reducción del riesgo de hasta 39% (IC 95%: 0,46-0,82) para fracturas de cadera^{10,11}.

Por último, recientemente se han publicado hasta 3 trabajos con resultados positivos: un meta-análisis de 6 ECA agrupando datos de 49.282 pacientes que arrojó una reducción de riesgo discreta, aunque estadísticamente significativa, a favor del tratamiento combinado calcio/vitamina D del 6% de fracturas totales (RR: 0,94; IC 95%: 0,89-0,99), y más relevante en términos de fractura de cadera, alcanzando un 16% de reducción de riesgo (RR: 0,84; IC 95% 0,72-0,97)¹²; otro que analizó datos de hasta 47 ECA (n=58.424) encontrando una reducción de riesgo de caídas estadísticamente significativo de 0,88 (IC 95%: 0,821-0,945; p<0,01) para colecalciferol y calcio y, adicionalmente, reducción de riesgo de fracturas totales de 0,85 (IC 95%: 0,741-0,996; p=0,045)¹³; y un tercero que también concluyó importantes reducciones de riesgo de fracturas osteoporóticas, tanto totales como de cadera¹⁴. En la tabla 1 se recoge un resumen de los resultados de los meta-análisis mencionados.

Meta-análisis con resultados negativos

Probablemente el trabajo de mayor repercusión en este sentido fue el publicado por el grupo de Zhao y cols., quienes efectuaron un meta-análisis con los datos de 33 ECA que incluían 51.145 adultos mayores de 50 años no institucionalizados con riesgo de fractura. Esos investigadores no encontraron reducciones de riesgo estadísticamente significativas de la combinación de calcio y vitamina D ni en fractura de cadera (RR: 1,09; IC 95%: 0,85-1,39), ni en otras fracturas no vertebrales (RR: 0,88; IC 95%: 0,75-1,03); ni en fracturas vertebrales (RR: 0,63; IC 95%: 0,29-1,40), ni tampoco en fracturas totales (RR: 0,90; IC 95%: 0,78-1,04)¹⁵. Este meta-análisis ha recibido posteriormente algunas críticas, pues podrían haber tenido algunos sesgos metodológicos como: 1) la exclusión de ECA de pacientes institucionalizados, habitualmente en mayor riesgo de fractura que los no institucionalizados y con niveles de 25(OH)D menores y, por tanto, más sensibles al efecto de la suplementación; 2) la inclusión de numerosos ECA con seguimientos de tratamiento demasiado cortos (menores de 12 meses) como para detectar efectos positivos; 3) el hecho de que en uno de los ECA incluidos de más peso para el análisis de los datos (el conocido como estudio WHI -*Women's Health Initiative*-) la adherencia a la suplementación fuera notablemente baja¹⁶; y 4) la inclusión de varios ECA en los que la forma de suplementación de vitamina D fue mediante mega-dosis orales o intramusculares en bolo, las cuales han quedado claramente relegadas de la práctica clínica habitual por su demostrado efecto negativo de aumentar el riesgo de caídas y fracturas¹⁷.

En la misma línea, en 2019, se publicó otro meta-análisis de otro grupo de investigación con resultados también negativos¹⁸. En este meta-análisis se repitieron algunos de los métodos criticados en el anterior trabajo como la no inclusión de ECA con pacientes institucionalizados, así como la inclusión de ECA en los que se utilizaron mega-dosis de vitamina D.

Tabla 1. Resumen de los meta-análisis de calcio y vitamina D con resultados positivos

Primer autor y referencia	Pacientes incluidos	RR fractura no vertebral	RR fractura de cadera	RR fracturas totales
Avenell ⁸	91.791	14% [0,86 (0,78-0,96)]	16% [0,84 (0,73-0,96)]	5% [0,95 (0,90-0,99)]
Bolland ⁹	76.497	N/A	16% [0,84 (0,74-0,96)]	8% [0,92 (0,85-0,99)]
Weaver ^{10,11}	30.970	N/A	39% [0,61 (0,46-0,82)]	14% [0,86 (0,75-0,98)]
Yao ¹²	49.282	N/A	16% [0,84 (0,72-0,97)]	6% [0,94 (0,89-0,99)]
Thanapluetiwong ¹³	58.424	N/A	15% [0,85 (0,74-0,99)]	NS
Eleni ¹⁴	74.325	N/A	39% [0,61 (0,40-0,92)]	26% [0,74 (0,58-0,94)]

N/A: dato no disponible; NS: sin significación estadística; RR: reducción de riesgo.

El calcio y la vitamina D en combinación con los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis y las guías clínicas

La evidencia sobre la necesidad de combinar estos fármacos
 Aparte de actividad intrínseca de la suplementación con calcio y vitamina D en la prevención de fracturas osteoporóticas, hay que destacar que los grandes ECA realizados para la aprobación regulatoria de los fármacos que utilizamos para el tratamiento de la osteoporosis han sido realizados administrando a todos los pacientes suplementos de calcio y vitamina D. Independientemente de la clase farmacológica, ya sean bifosfonatos, análogos de PTH, inhibidores del ligando de RANK o cualesquiera otros mecanismos de acción, es de gran importancia que estos fármacos se acompañen de calcio y vitamina D para que puedan producir un balance beneficio/riesgo óptimo en los pacientes con osteoporosis.

La forma de vitamina D empleada para acompañar a estos fármacos anti-osteoporóticos en sus respectivos ECA de referencia fue siempre el colecalciferol, y en ninguno de ellos se utilizaron metabolitos intermedios de vitamina D como el calcifediol, ni tampoco hormona D (calcitriol)¹⁹. Un resumen de los diferentes estudios de referencia puede observarse en la tabla 2.

Recomendaciones de las guías clínicas de las sociedades interesadas en la osteoporosis

En el ámbito de nuestro país, la Sociedad Española de Reumatología (SER)²⁹, la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)³⁰, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)³¹, la SEMFYC (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria – grupo de trabajo de enfermedades reumatológicas)³² o la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEMM)³³, solo por citar algunas de las que nos han parecido más relevantes, recomiendan el uso de suplementos de calcio y vitamina D en el manejo terapéutico de la osteoporosis de distinto origen.

Del mismo modo, a nivel internacional, lo recomiendan las siguientes sociedades: *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis* (ESCEO) conjuntamente con los comités de asesores y sociedades nacionales de la *International Osteoporosis Foundation* (IOF)³⁴; *National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG) británica³⁵; *National Osteoporosis Foundation* (NOF)³⁶, y la conjunta de *American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology* (AAACE/ACE)³ estadounidenses; y *Endocrine Society* (ES), conjuntamente con *European Society of Endocrinology* (ESE)³⁷.

En la tabla 3 resumimos las recomendaciones que realizan las sociedades científicas mencionadas anteriormente sobre la suplementación de calcio y, especialmente, vitamina D.

Pese a que estas sociedades científicas recomienden la administración conjunta de calcio y vitamina D con el tratamiento indicado para la osteoporosis, sorprende y al mismo tiempo preocupa el hecho de que en nuestro país todavía haya una importante proporción de pacientes, cercana al 40%, que inician tratamientos para la osteoporosis sin el acompañamiento de la suplementación con calcio y vitamina D³⁸.

Fármacos de elección y tendencias posológicas de futuro

Pese a que parece bastante evidente que hay que tratar con calcio y vitamina D a los pacientes con osteoporosis y deficiencia de vitamina D, también es cierto que no existe una evidencia científica sólida ni, por tanto, consenso entre las sociedades científicas, respecto a las dosis a utilizar. Sin embargo, existe una clara tendencia al respecto:

Calcio

La forma de calcio más extensamente utilizada en nuestro país es, sin duda, el carbonato cálcico³⁹, sal de calcio con mayor biodisponibilidad de calcio elemento que otras también disponibles, pero menos utilizadas, tales como el citrato cálcico⁴⁰.

En relación con las cantidades adecuadas de calcio en el contexto de la osteoporosis, es relevante mencionar que desde el año 2010 la referencia más replicada y aceptada internacionalmente es la directriz del *Food and Nutrition Board del Institute of Medicine* (IOM) de Estados Unidos, el cual recomienda una ingesta diaria (contenida en la dieta o a través de suplementación exógena, cuando lo anterior no sea posible) de 1.200 mg de calcio para hombres mayores de 70 años o mujeres mayores de 51 años⁴. Desafortunadamente, la mayoría de la población en riesgo de osteoporosis no ingieren los 1.200 mg/día recomendados por el IOM. Esto se ha constatado recientemente en el estudio epidemiológico ANIBES (*Anthropometry, Intake and Energy Balance in Spain*), publicado en 2017, y realizado a través de encuestas sobre hábitos nutricionales de más de 2.000 individuos de un amplísimo rango de edades en nuestro país. En este estudio se estimó que las cantidades medias de calcio diarias ingeridas a través de la alimentación de mujeres y hombres mayores de 65 años fueron 662 y 629 mg, respectivamente⁴¹. Por consiguiente, si quisiéramos alcanzar la directriz de IOM, tendríamos que complementar con unos 600 mg diarios de calcio en forma de suplemento exógeno de carbonato cálcico para alcanzar los 1.200 mg/día.

Tabla 2. Estudios de referencia de los fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis. Dosis de vitamina D (colecalfiferol) utilizadas

Fármaco	Año de publicación	Acrónimo del estudio	Primer autor	Colecalciferol (dosis en UI)	Referencia bibliográfica
Alendronato	2000	FIT	Black	250	20
Risedronato	1999	VERT	Harris	500	21
Ibandronato	2004	BONE	Delmas	400	22
Zoledronato	2007	HORIZON	Black	400-1.200	23
Raloxifeno	1999	MORE	Ettinger	400-600	24
Calcitonina	2000	PROOF	Chesnut	400	25
Teriparatida	2001		Neer	400-1.200	26
Denosumab	2009	FREEDOM	Cummings	400-800	27
Romozosumab	2016	FRAME	Cosman	50.000-60.000 inicialmente; posteriormente 600-800 UI	28

Tabla 3. Relación de guías recientemente publicadas de sociedades científicas nacionales e internacionales especializadas en el manejo clínico de la osteoporosis que recomiendan la suplementación con calcio y vitamina D

Sociedad científica	Ámbito geográfico	Año de publicación	Vitamina D. Fármaco y dosis en UI	Referencia bibliográfica
Sociedad Española de Reumatología (SER)	España	2019	NE 800	29
Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) ³⁰	España	2015	NE 800-1.000	30
Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)	España	2015	NE Variable según tipo de osteoporosis	31
Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC)	España	2014	NE 800	32
Asociación Española para el Manejo de la Menopausia (AEMM)	España	2012	NE 800	33
European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO)/International Osteoporosis Foundation (IOF)	Global	2019	Colecalciferol 800	34
National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)	Gran Bretaña	2017	Colecalciferol 800	35
National Osteoporosis Foundation (NOF)	Estados Unidos	2014	Colecalciferol 800-1.000	36
American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AAACE/ACE)	Estados Unidos	2016	Colecalciferol 1.000-2.000	3
Endocrine Society/European Society of Endocrinology (ES/ESE)		2019	NE Dosis no especificada	37

NE: vitamina D con fármaco no especificado.

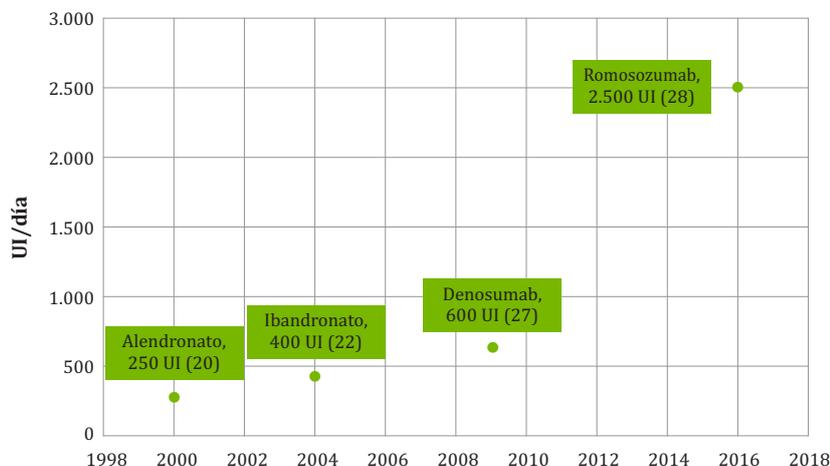
Vitamina D

El colecalfiferol es la forma de vitamina D mayoritariamente utilizada en los ECA y por ello el metabolito específicamente recomendado en la mayor parte de las guías clínicas publicadas sobre el manejo de osteoporosis anteriormente citadas. No disponemos de evidencia científica concluyente que concrete de modo consensuado las dosis diarias recomendadas en el tratamiento de la osteoporosis. Es posible que la tendencia sea la de

augmentar las 800-1.000 UI diarias de vitamina D que se utilizan mayoritariamente en la práctica clínica habitual a dosis más elevadas, puesto que esta ha sido lo habitual hasta ahora en el propio diseño de los ensayos clínicos.

Así, hace más 30 años, los ensayos de referencia con alendronato se diseñaron con una suplementación complementaria de vitamina D de 250 UI/día²⁰, cantidad que aumentó 4 años después hasta las 400 UI/día con ibandronato²², y ya en 2009 alcanzó los 800 UI/día de cole-

Figura 1. Evolución de las dosis diarias del primer mes de tratamiento (UI/día) de colecalciferol asociado a fármacos anti-osteoporóticos. Se indica año de publicación, fármaco anti-osteoporótico, dosis y referencia bibliográfica (entre paréntesis)



calciferol en pacientes con niveles basales de 25(OH)D de 12-20 ng/ml o 400 UI/día para niveles superiores a 20 ng/ml en el estudio FREEDOM con denosumab²⁷ (promedio en el primer mes de tratamiento de 600 UI/día). Pues bien, observamos que esta tendencia ascendente se consolida en el más reciente estudio de referencia con romosozumab, publicado ya en 2016, y en cuyo diseño se estableció una dosis de carga de 50.000-60.000 UI/día de colecalciferol (también se permitía el uso de vitamina D₂ o ergocalciferol) y, a continuación, dosis diarias de 600-800 UI para los pacientes con niveles basales de 25(OH)D entre 20 y 40 ng/ml²⁸, lo que supondría un promedio en el primer mes de tratamiento de unas 2.500 UI/día (ver figura 1).

En nuestra opinión, sería aconsejable trasladar esta tendencia de aumento de dosis de colecalciferol en fármacos en desarrollo a nuestra práctica clínica habitual de suplementación en pacientes con deficiencia de vitamina D y osteoporosis; y en esta misma dirección apuntan ya a día de hoy algunas sociedades científicas de reconocido prestigio que en sus guías clínicas y documentos de consenso recomiendan una suplementación de hasta 2.000 UI/día de colecalciferol en pacientes con osteoporosis. Entre ellas, destacamos la *International Osteoporosis Foundation* (IOF)⁴², la *Endocrine Society* (ES)⁴³ o la *Ame-*

rican Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AAACE/ACE)³.

Es razonable pensar que será más probable alcanzar los niveles óptimos de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml que recomiendan con alto grado de consenso las principales sociedades científicas expertas en el manejo de la osteoporosis si tratamos a los pacientes con 2.000 UI/día que si les tratamos solo con 800-1.000 UI/día, y que eso puede producir un beneficio clínico adicional en la osteoporosis. De hecho, ya hay estudios que aportan cierta evidencia de que eso podría ser así: a destacar, el *Zurich Hip Fracture Trial* realizado por los grupos de Dawson-Hughes y Bischoff-Ferrari, ensayo clínico en el

que se comparó de modo bi-factorial la administración de 2.000 UI/día u 800 UI/día de colecalciferol a 173 pacientes que habían sufrido una fractura de cadera, en combinación o no con un programa de ejercicio físico durante 12 meses, concluyéndose que la administración de 2.000 UI/día se asociaba a un menor deterioro de la calidad de vida entre los meses 6 y 12, evaluada mediante las puntuaciones de la escala *EuroQol EQ-5D-3L*⁴⁴; y también una revisión sistemática de la literatura que analizó 12 publicaciones sobre distintas pautas de suplementación con colecalciferol en mujeres menopáusicas con riesgo de osteoporosis con deficiencia de vitamina D, en la que los autores observaron que solo dosis diarias a partir de 2.000 UI/día elevaban consistentemente los niveles de 25(OH)D por encima de 30 ng/ml⁴⁵.

CONCLUSIÓN

A día de hoy, disponemos de evidencia científica que justifica la necesidad de tratar con calcio y vitamina D (preferentemente colecalciferol) a todos los pacientes con osteoporosis y deficiencia de vitamina D, independientemente del tratamiento que reciban para la osteoporosis. Las dosis diarias de colecalciferol a emplear deberían alcanzar, al menos, las 2.000 UI.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Shahnazari B, Moghimi J, Foroutan M, Mirmohammadkhani M, Ghorbani A. Comparison of the effect of vitamin D on osteoporosis and osteoporotic patients with healthy individuals referred to the Bone Density Measurement Center. *Biomol Concepts*. 2019;10(1):44-50.
- Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1623-30.
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinology and American College of Endocrinology. Clinical Practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016. *Endocr Pract*. 2016;22(Suppl 4):1-42.
- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, del Valle HB. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium Food and Nutrition Board. Institute of Medicine (IOM). Washington DC: The National Academies Press; 2011.
- Quesada Gómez JM, Nogués X, Sosa Henríquez M, Bouillon R. Vitamin D supplementation and musculoskeletal health. A controversial necessity. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(11):432-6.
- Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res*. 2009;24(4):693-701.
- Sosa-Henríquez M. Cholecalciferol and calcifediol for vitamin D supplementation. *Osteoporos Int*. 2020;31(2):391-2.
- Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD000227.
- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):307-20.
- 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(1):367-76.
- Weaver CM, Dawson-Hughes B, Lappe JM, Wallace TC. Erratum and additional analyses re: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27(8):2643-6.
- Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1917789.
- Thanaplueti Wong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21506.
- Eleni A, Panagiotis P. A systematic review and meta-analysis of vitamin D and calcium in preventing osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3571-9.
- Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(24):2466-82.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354(7):669-83.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC. Issues of trial selection and subgroup considerations in the recent meta-analysis of Zhao and colleagues on fracture reduction by calcium and vitamin D supplementation in community-dwelling older adults. *Osteoporos Int*. 2018;29(9):2151-2.
- Hu ZC, Tang Q, Sang CM, Tang L, Li X, Zheng G, et al. Comparison of fracture risk using different supplemental doses of vitamin D, calcium or their combination: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Open*. 2019;9(10):e024595.
- Reyes Domínguez AI, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. La vitamina D. Fisiología. Su utilización en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017;9(Supl 1): S5-9.
- 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. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4118-24.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKee 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(14):1344-52.
- Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, 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(10):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(18):1809-22.
- Ettinger B. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA*. 1999;282(7):637.
- Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med*. 2000;109:267-76.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, 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(19):1434-41.
- Cummings SR, Martin JS, 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(8):756-65.
- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532-43.
- Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2019;15(4):188-210.
- González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. 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(9):515-26.
- Reyes-García R, García-Martín A, Varsavsky M, Rozas-Moreno P, Cortés-Berdoncés M, Luque-Fernández I, et al.; en representación del Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Update of recommendations for evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine and nutritional conditions. Working Group on Osteoporosis and Mineral Metabolism of the Spanish Society of Endocrinology. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(5):e47-56.
- Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria - grupo de trabajo de enfermedades reumatológicas. Osteoporosis. Manejo: prevención, diagnóstico y tratamiento. SEMFYC Ediciones. Barcelona, 2014. ISBN: 978-84-15037-43-9. Depósito legal: B 9573-2014.
- Asociación Española para el Manejo de la Menopausia. Menoguía. Osteoporosis.

- rosis. Barcelona. Primera edición: 2012. Depósito legal: B:18.824-2012.
34. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44.
 35. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al.; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):43.
 36. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al.; National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81.
 37. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595-622.
 38. Carbonell C, Díez A, Calaf J, Caloto MT, Nocea G, Lara N. Initial treatment trends in patient with osteoporosis: use of antiresorptive agents and pharmacologic supplements (calcium and vitamin D) in clinical practice. *Reumatol Clin*. 2012;8(1):3-9.
 39. CIMA (Centro de Información on-line de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Consultado el 31 de mayo 2021.
 40. Wang H, Bua P, Capodice J. A comparative study of calcium absorption following a single serving administration of calcium carbonate powder versus calcium citrate tablets in healthy premenopausal women. *Food Nutr Res*. 2014;58.
 41. Olza J, Aranceta-Bartrina J, González-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, Varela-Moreiras G, et al. reported dietary intake, disparity between the reported consumption and the level needed for adequacy and food sources of calcium, phosphorus, magnesium and vitamin d in the Spanish population: findings from the ANIBES Study. *Nutrients*. 2017;9(2).
 42. 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(7):1151-4.
 43. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
 44. Renerts K, Fischer K, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Freystaetter G, Simmen HP, et al. Effects of a simple home exercise program and vitamin D supplementation on health-related quality of life after a hip fracture: a randomized controlled trial. *Qual Life Res*. 2019;28(5):1377-86.
 45. Tayem Y, Alotaibi R, Hozayen R, Hassan A. Therapeutic regimens for vitamin D deficiency in postmenopausal women: a systematic review. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(1):57-62.