

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF VITAMIN D DEFICIENCY

Daisy Miranda C. (1), Laura Leiva B. (2), José Pablo León S. (3), Ma Pía de la Maza C. (2)

(1) Químico Farmacéutico, Unidad de Farmacia. Hospital Luis Calvo Mackenna.

(2) Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.

(3) Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Santiago, Chile.

ABSTRACT

Nutritional status of vitamin D has regained importance in the last few years because its deficiency is highly prevalent, and because, apart from its well known effects on bone metabolism, this vitamin participates in cellular proliferation and differentiation and muscle strength and balance, among other effects. The active molecule is 1,25(OH)2D, but serum concentration of total 25 OH vitamin D (i.e. including ergocalciferol or vitamin D2 plus cholecalciferol or vitamin D3) is the preferred indicator of vitamin D status. Recent evidences suggest the need to increase dietary recommendations in adults up to 1,000 IU/day. However, in deficiency states it is often necessary to supplement with pharmaceutical preparations, which contain higher doses of this vitamin since the amounts previously employed were not able to return levels to normal. In the present article we present the entire list of vitamin D preparations commercially available in Chile. The difficulty of choosing the most adequate product for an individual patient becomes clear, because there are only few formulations containing more than 800 IU and, in addition they are usually combined with calcium, biphosphonates or multiple minerals and other vitamins.

Key words: 1,25(OH)2D; cholecalciferol; ergocalciferol; deficiency; 25OHD.

Este trabajo fue recibido el 23 de Marzo de 2009 y aceptado para ser publicado el 23 de Junio de 2009.

INTRODUCCIÓN

En el ser humano, el estado nutricional de la vitamina D deriva de la síntesis epidérmica producto de la radiación UVB solar, y de su ingesta alimentaria a partir de fuentes vegetales (ergocalciferol o vitamina D₂) o animales (colecalfiferol o vitamina D₃), las que se absorben en la parte alta del tubo digestivo y posteriormente son hidroxiladas en el hígado a 25OHD y nuevamente en el riñón a 1,25(OH)₂D, forma biológicamente activa. Su unidad de medida esta expresada en unidades internacionales. Una unidad internacional (UI) de vitamina D se define como la actividad contenida en 0,025 ug de colecalfiferol.

Tradicionalmente se establecía el estado de esta vitamina liposoluble en base a la salud ósea, definiendo sus requerimientos en base a la prevención de osteomalacia o raquitismo y osteoporosis. Sin embargo en los últimos años se han conocido otras funciones de

esta vitamina, como su rol en la respuesta inmune, proliferación y diferenciación celular, función muscular y equilibrio, entre otras. Así, niveles séricos de vitamina D que no se traducen necesariamente en consecuencias óseas pueden favorecer el desarrollo de enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple y diabetes 1, o riesgo aumentado de cáncer de colon, próstata y mama. En adultos mayores puede inducir debilidad de músculos proximales con mayor riesgo de caídas y fracturas (1,2). Al evaluar el estado nutricional de vitamina D a través de concentraciones séricas, se ha hecho evidente que el déficit de esta vitamina es altamente prevalente en la población general, pero en algunos grupos de riesgo es aún mayor. El objetivo de la presente actualización fue describir el problema, actualizando las recomendaciones y presentando las alternativas de suplementación con que contamos en Chile.

EVALUACIÓN DEL ESTADO DE ADECUACIÓN DE VITAMINA D

Para evaluar el estado de la vitamina D se recomienda medir los niveles séricos de 25 OH vitamina D total, el principal metabolito circulante, que refleja tanto la producción endógena por la piel como el aporte exógeno (dieta más ingesta de vitaminas D2 y D3 provenientes de suplementos y/o alimentos fortificados). Es importante que los métodos de medición sean capaces de detectar tanto la vitamina D2 como la D3. El método de referencia para cualquiera de ellos es la cromatografía líquida-tandem por espectrometría de masa, que cuantifica D2 y D3 por separado con alta sensibilidad. La cromatografía líquida de alta presión (HPLC) también permite cuantificar ambas formas de la vitamina, pero tiene la desventaja de requerir equipos de alto costo, gran volumen de muestra y personal experto para realizar este tipo de análisis. El uso del radioinmunoanálisis (RIA) eliminó la necesidad de purificar la muestra previamente al ensayo y la evaporación de solventes, pero tiene el inconveniente de usar un trazador radioactivo. Sin embargo este método ha sido el de elección para medir 25OHD y el primero aprobado para diagnóstico clínico por FDA.

Existen otros métodos disponibles comercialmente como el RIA IDS e IDS OCTEIA, un inmunoensayo enzimático (Immunodiagnostic System, Boldon, UK), ensayos de unión competitiva con quimioluminiscencia como el Advantage (Nichols Institute Diagnostic, San Clemente CA, USA), LIAISON 1 y 2, Elecsys (Roche Diagnostics, Penzberg, Germany) diseñados para equipos automatizados; y el RIA de DiaSorin (Stillwater, MN), que es uno de los más utilizados en las publicaciones acerca del tema. Debe considerarse que el RIA IDS subestima los niveles de vitamina D2 en comparación con el RIA de DiaSorin, sin embargo ambos métodos subestiman vitamina D2 en comparación con HPLC, un aspecto importante de considerar si se quiere evaluar la respuesta de los niveles circulantes luego de una suplementación con ergocalciferol. Un estudio internacional de comparación de las mediciones de 25OHD empleando ensayos manuales, mostró una mejor correlación entre RIA y HPLC que los métodos de competencia proteica, mayor sensibilidad del HPLC para valores bajos versus RIA y métodos de competencia proteica. Estos últimos dan valores más elevados que RIA y HPLC para una misma muestra. Los puntos de corte que definen los niveles adecuados, la insuficiencia y el déficit de vitamina D deben establecerse para cada método. Sólo se pueden comparar los valores absolutos obtenidos en distintos laboratorios, si existe una calibración cruzada entre ellos.

Tomando en cuenta las observaciones anteriores,

las publicaciones recientes han llegado a establecer el consenso de considerar como óptimos niveles de 25OHD entre 80 y 100 nmol/L o 32 – 40 ng/mL (3). Concentraciones menores de 50 nmol/L o 20 ng/mL son indicadores de déficit, mientras que niveles entre 51 y 74 nmol/L (21 a 29 ng/mL) indican insuficiencia. Los beneficios para la salud comienzan cuando la concentración de 25OHD en suero alcanza los 75 nmol/L y los mejores resultados se dan entre 90 y 110 nmol/L.

DEFICIENCIA DE VITAMINA D: PREVALENCIA Y CAUSAS

La deficiencia de vitamina D es altamente prevalente a nivel mundial (3,4). La principal causa de lo anterior es la falta de exposición solar, principal fuente de vitamina D para la mayoría de los humanos (3, 5, 6), bastando con 5 a 15 minutos diarios de exposición entre las 10 AM y las 3 PM en primavera, verano y otoño para cubrir todos los requerimientos diarios. En cambio las fuentes dietarias son escasas, constituidas principalmente por pescados grasos y huevos (3,6,7). Sin embargo el contenido de vitamina D es variable, por ejemplo el salmón silvestre tiene concentraciones significativamente más altas que los de cultivo (8). Debido a lo anterior en los Estados Unidos, la leche, algunos jugos y panes, yogures y quesos son enriquecidos con vitamina D (3). En Chile se fortifican algunos aceites, leches descremadas, mantequillas, los productos de los programas nacionales de alimentación complementaria y los cereales, de acuerdo a directrices dictadas por el Ministerio de Salud, modificadas el año 2005. En ellas se establece que el límite máximo de fortificación es del 40 % de la dosis diaria de referencia (5 ug), es decir 2 ug (80 UI) por porción de consumo habitual. Para el caso de los suplementos nutricionales, el ministerio fijó como cantidad máxima diaria 20 ug de vitamina D. Ambas normas están en revisión actualmente en el Ministerio de Salud (9).

Además de la alta prevalencia general de hipovitaminosis D, existen situaciones de mayor riesgo debido a menor síntesis cutánea (adultos mayores, personas de piel oscura o raza negra, uso de bloqueadores solares o baja exposición solar por el clima), o menor absorción de esta vitamina (pacientes sometidos a cirugía bariátrica (10), gastrectomía (11,12), uso de medicamentos anticonvulsivantes, o portadores de síndromes de malaabsorción (7). Especial mención debe hacerse a los pacientes obesos, en quienes se ha reportado disminución de los niveles circulantes de 25OHD en correlación con el porcentaje de grasa corporal, planteándose que esta situación era causada por el depósito de vitamina D en el tejido graso, insuficiente hidroxilación hepática y estado inflamatorio asociado a la obesidad, entre otros (13,14);

sin embargo el bypass gástrico no mejora el estado de vitamina D, por el contrario tiende a deteriorarlo, a pesar de la pérdida de grasa corporal (14).

RECOMENDACIONES ACTUALES Y TRATAMIENTO DE LAS DEFICIENCIAS

En ausencia de exposición solar, la recomendación actual para adultos es el consumo de 1.000 UI de colecalciferol por día, para mantener un nivel óptimo en sangre (5,8). En el caso de los niños, se recomienda una ingesta mínima diaria de 400 UI al día desde el nacimiento hasta la adolescencia, lo cual constituye el doble de la recomendación tradicional (15).

Para corregir estados de insuficiencia o déficit se requieren dosis muy superiores a las recomendaciones previas (200 – 600 UI/día), por cuanto éstas no permiten alcanzar niveles normales (16). Se ha calculado que 40 UI (1 ug) de vitamina D₃ ingerida diariamente, durante 5 meses aumenta la 25OHD en 0,7 nmol/L. Ante un mayor déficit, la suplementación incrementa rápidamente los niveles séricos pero posteriormente la curva se aplana. Por lo tanto, para corregir una deficiencia moderada de 25OHD, de 50 nmol/L y llevarla a niveles adecuados (80 nmol/L) se necesita una ingesta adicional de alrededor de 1.700 UI/día (30 µg/día) (17), si la absorción intestinal es eficiente. Si bien existe alta variabilidad en la respuesta (dependiendo del color de la piel y exposición al sol especialmente), la pendiente de la curva de ascenso en los niveles séricos de 25OHD es constante con dosis mayores de 35 ug/día (1.400 UI), estableciéndose que la dosis máxima límite es de 10.000 UI/día (18). Algunos autores han utilizado dosis más elevadas en forma intermitente, sin producir hipercalcemia. Por ejemplo la administración de 50.000 U.I semanal o quincenalmente por 8 semanas permite obtener niveles séricos de 25OHD de 75 nmol/L (3). En niños infectados con VIH, la administración oral de calcio más 100.000 UI cada 2 meses corrigió el déficit en un alto porcentaje y no indujo toxicidad (19). Otro esquema utilizado en adultos mayores, con positivos resultados en incidencia de fracturas, ha sido administrar 100.000 U.I de vitamina D₃ cada 3 meses (3). En gastrectomizados se han utilizado esquemas con una alta dosis intramuscular inicial (100.000 UI de colecalciferol), seguido de 50.000 UI intramuscular cada 3 meses y refuerzo oral de 1.500 UI al día asociado a 2.000 mg de calcio (11).

La asociación entre 25OHD y densidad mineral ósea (DMO) a nivel de cadera se comprobó en el estudio NHANES III, en 13.432 sujetos de ambos sexos, de diferentes razas (blancos, mexicanos y afroamericanos) y de diferente rango etario. El análisis de regresión mostró que los mayores niveles de 25OHD se asociaron a

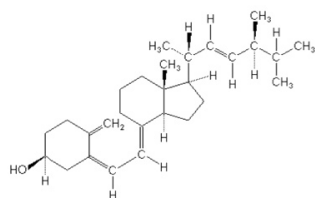
mejores cifras de DMO en todos los grupos, sugiriendo que el mantener niveles entre 90-100 nmol/L podría ser ventajoso (20). Por otra parte, diversos estudios han comprobado beneficios en el metabolismo y densitometría ósea en respuesta al uso de altas dosis de calcio y vitamina D en gastrectomizados (11, 21). En forma comparable, dosis de 700 a 800 UI/día lograron disminuir significativamente el riesgo de fracturas de cadera (26%) y vertebrales (23%) en adultos mayores (22). Sin embargo, su eficacia en la salud ósea y riesgo de fracturas en la mujer postmenopáusica no está totalmente aclarada, probablemente debido a la concurrencia de múltiples otros factores causales (23). Sin embargo en el estudio más relevante se demostró que siete años de suplementación con 1.000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D en más de 30 mil mujeres entre 50 y 79 años se asociaron a un pequeño pero significativo aumento en la densidad ósea, tendencia a disminución en número de fracturas y, en forma destacable, una frecuencia de fracturas nuevas menor a la esperada (24). Hasta el momento no se ha publicado otro protocolo de intervención con dosis más altas de vitamina D, pero en vista de las evidencias actuales, en todos los países del mundo se está planteando la utilización de dosis mayores para lograr efectos significativos en osteoporosis y fracturas (25).

Preocupa sin embargo que la suplementación con calcio y vitamina D ha sido asociada a litiasis renal (24), especialmente en grupos con hipercalcemia idiopática y nefrolitiasis previa (26, 27). Esta suplementación puede inducir aumento de la excreción urinaria de calcio, pero esto no implica necesariamente generación de cálculos, por cuanto deben concurrir otros factores como hipercalcemia, oxaluria, densidad y PH urinario, además de diversos otros factores dietarios (28,29). De hecho, estudios recientes demuestran que la suplementación con calcitriol [1,25 (OH)₂D] (30), altas dosis de calcio más colecalciferol (31,32) o vitamina D con alendronato (33) no aumentan el riesgo de nefrolitiasis.

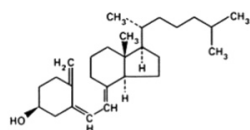
DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN CHILE Y SU TRATAMIENTO

No existen mediciones de grandes cohortes de chilenos para conocer el estado nutricional de vitamina D en nuestro país. La incidencia detectada depende del punto de corte en los niveles séricos de 25OHD para considerarla como deficiencia. Nuestros estudios en grupos seleccionados, como adultos mayores (16,34) y mujeres de edad media (obesas operadas de bypass gástrico y controles) (35) han comprobado que, si consideramos como normal > 80 nmol/L (32 ng/dL), la frecuencia de déficit alcanza prácticamente al 100 % de la muestra, especialmente en los meses de invierno. Con otros puntos

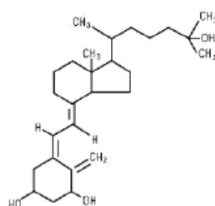
FIGURA 1



Vitamina D2



Vitamina D3



Calcitriol

TABLA 1

Formulaciones conteniendo colecalciferol (D3) disponibles en Chile

DOSIS VITAMINA D (UI)	NOMBRES COMERCIALES (COLECALCIFEROL SIN ASOCIAR)
300.000 U.I./mL Solución oral	COLECALCIFEROL (Bestpharma), COLECALCIFEROL (Lafi), ACUODE (Lafi), DECAL (Sanitas)
	NOMBRES COMERCIALES (PREPARADOS ASOCIADOS A ACIDO ALENDRONICO)
5.600 U.I./ Comprimido	FOSAMAX Plus (Merck Sharp & Dohme)
2.800 U.I./ Comprimido	FOSAMAX Plus (Merck Sharp & Dohme), LEODRIN 70 Plus (Lafi), ALDROX D (Pasteur),
2.800 U.I./ Cápsula	LEODRIN 70 Plus (Lafi)
400 U.I./Comprimido	LEODRIN 70 DUO (Andrómaco)
	NOMBRES COMERCIALES (PREPARADOS ASOCIADOS A CALCIO Y COMPLEJOS VITAMINICOS)
2.500 U.I./mL Solución oral	GENEVIS D3 con ácido ascórbico (Andrómaco)
1.666,7 U.I./mL Solución oral	Vitaminas ADC (Mintlab), ACDBion (Mepro), VITAMINA ADC (Chile), TRI-VI-SOL (Bristol-Myers Squibb), ACEVIT (Lafi), VITA-NAT (Chile), ARBESIN (Mintlab)
1.000 U.I./Cápsula	SILETON (Silesia)
1.000 U.I./mL Solución oral	VITAYDE C (Saval)
800 U.I./ polvo sobre Solución oral	ELCAL D Supra (Andrómaco), OSTRAM D3 (Merck)
800 U.I./ mL	VITAMINAS A, C, D Pediátrico (Prater)
550 U.I. Cápsula	GESTAVIT (Lafi), PRENAVIT (Lafi)
500 U.I./Cápsula	TOLGIN (Saval)
500 U.I./ Comprimido o gragea	COMPLEVIT (Pharma Investi), TOL TOTAL con minerales (Saval),TURBOVIT (Medipharm)

460 U.I./ Cápsula	CADEVIT Plus (Recalcine)
440 U.I./ Cápsula	BIOCORD- E (Medipharm), INFORD Coenzima Q10 (Prater), SILETON SE FORTE (Silesia), BIOCORD Q10 (Medipharm), BIOCORD CON EXTRACTO DE GINSENG (Medipharm), OSEOFORT (Silesia), TONOPRON Ginseng (Sanitas), FORTAVIL (Sanitas), INFOR (Prater), DILTOTAL (Mintlab), PANTIBAN (Alpes Chemie), INFOR E (Prater), ULTRAC Q10 (Tecnofarma)
400 U.I./Comprimido	CEBION CÁLCICO (Merck), CALDEVAL (Saval), CALDEVAL Magnesio (Saval), CALCIGRAN 500 (Labomed), CALCIGRAN FORTE (Labomed), POLIVITAMINICO (Recalcine), CAPRIMIDA - D FORTE (Recalcine), CALCIMAX D3 (Pasteur), CALCIGRAN (Labomed), MULTICENTRUM Infantil (Wyeth), TOL TOTAL Infantil (Saval), TURBONATAL (Medipharm), MULTIVITAMINICO CON ZINC (GHC), NATECAL D (ITF), MULTICENTRUM (Wyeth), MULTICENTRUM SILVER CON BORO (Wyeth), MULTIVITAMINICOS CON MINERALES (Labomed), POLIVITAMINICAS (Recben), SUPRADYN Infantil (Bayer), TERAGRAN-M (Bristol - Myers Squibb), TERAGRAN-M (Bristol - Myers Squibb), CALTIVIT-D Forte (Bago), FERRORAL VIT (Silesia), INFOR Infantil (Prater)
400 U.I./Cápsula	POLIVITAMINICO CON MINERALES (Medipharm), CAPRIMIDA - D Forte (Recalcine), NATELE (Schering), CALCEFOR D FORTE (Chile), ELCAL-D PLUS (Andrómaco), OSTEOCAPS (Merck)
400 U.I/ml Solución oral	GENEVIS D3 (Andrómaco), MULTIVITAMINICO CON ZINC (GHC)
300 U.I./Comprimido	REDOXON Calcio (Bayer), SUPRADYN Active (Bayer)
200 U.I./Comprimido	MULTIVITAMINICO CON MINERALES (Labomed), CALTRATE 600 + D (Wyeth), CALCIMAX D3 (Pasteur), CALTRATE +D (Wyeth), OSCAL D (Sanofi-Aventis), CITRATO DE CALCIO + VITAMINA D3 (Lafi), WUMEGA (GNC), CALTRATE PLUS (Wyeth), ULTRA MEGA GOLD (GNC), SUPRADYN (Bayer)
200 U.I./ Cápsula	MULTIVITAMINICO CON CALCIO, HIERRO y ZINC (ECI Farma), GARVITAN (Garden House), VIGER (Bioquímica Beta), MARATHON (Chile), PHARMATON MATRUELLE (Boehringer Ingelheim)
175 U.I./ Cápsula	CALDAR-D Forte (Medipharm), SANIDECAL D Forte (Sanitas), LEVUCAL D Forte (Pasteur), FASACAL D FORTE (Fasa), ELCAL-D Forte (Andrómaco), STRONGAL-D FORTE (Bestpharma), CALCIGRAN D FORTE sin acido ascórbico (Labomed)
152 U.I./ Cápsula	ACEITE DE BACALAO CON VITAMINAS A y D (Garden House), ACEITE DE HIGADO DE BACALAO CON VITAMINA A y D (Med Cell)
133 U.I./ Comprimido	CALCIO + VITAMINA D3, CALCIO Compuesto (GNC), TEEN'S (GNC),
125 U.I./Comprimido,	CALCIVORIN D (Mintlab), CALDAR D (Medipharm), CAPRIMIDA-D (Recalcine),
Sobre granulado efervescente	CALTIVIT-D (Bago), LEVUCAL D (Pasteur), CITRATO DE CALCIO + VITAMINAS (Lafi)
125 U.I./ Cápsula	ELCAL-D (Andrómaco), STRONGAL-D (Bestpharma), OSEOFORT L (Silesia), CAPRIMIDA-D (Recalcine), SANIDECAL-D (Sanitas), LEVUCAL D (Pasteur), CALCEFOR-D (Chile), FASACAL D (Fasa), CALCIGRAN D sin acido ascórbico (Labomed)
100 U.I./mL Ampolla uso E.V.	MULTI - 12/K1 Pediátrico (Baxter)
100 U.I./Comprimido	CALCIO DAY-D (Silesia), CITRATO DE CALCIO + VITAMINA D3 (Lafi), SALUBION (Mepro)
100 U.I./ gramo	TON VAL (Saval)
100 U.I./ Cápsula	CAPRIMIDA -D DUO (Recalcine), CADEVIT (Recalcine)
80 U.I./mL Ampolla uso E.V.	MULTI-12 (Baxter)
80 U.I./mL Jarabe	FORTEROL (Chile), ORODINA (Chile), POLIVITAMINICO (Chile), TOL TOTAL (Saval), MEGAVIT (Chile), TONYMYL JARABE (Fasa), POLIVITAMINICO CON ZINC (Lafi),
44 U.I./mL Ampolla uso E.V.	CERNEVIT (Baxter)
40 U.I./mL Jarabe	VIGORPLUS PURO (Andromaco), POLIVITAMINICO CON MINERALES (Boehringer Ingelheim), CHICOVIT (Boehringer Ingelheim), SUPRADYN Pediatrico (Bayer), CHICOVIT PHARMATON (Boehringer Ingelheim)
20 U.I./gramo Jalea	MULGATOL Simple (Sanofi-Aventis)
16 U.I./mL Solución oral	POLIVITAMINICO CON MINERALES (Andrómaco)
4 U.I./gramo	VITALMIN (Recalcine)

TABLA 2

Formulaciones conteniendo ergocalciferol (D2) disponibles en Chile

DOSIS (U)	NOMBRES COMERCIALES (ERGOCACIFEROL SIN ASOCIAR)
600.000 U.I./ mL Solución oral	GENEVIS D2 600 (Andrómaco)
300.000 U.I./ mL Solución oral	ERGOCALCIFEROL 600.000 U.I. (Chile), GENEVIS 300 (Andrómaco)
	NOMBRES COMERCIALES PREPARADOS ASOCIADOS A CALCIO Y COMPLEJOS VITAMINICOS
1.666,67 U.I./mL	AQUASOL A C D (Bioquímica Beta), TRESDE A C D (Sanitas), VI-SYNERAL (Sanofi Pasteur)
1.000 U.I./Cápsula	NEWVIT (Master), VI-SYNERAL Adultos (SANOFI PASTEUR)
1.000 U.I./ Comprimido	CALCIO VIT (Chile), CALCIO VITAMINA D (Fasa), VI-SYNERAL Plus (Sanofi Pasteur)
900 U.I./mL	SUPRADYN (Bayer)
666 U.I./mL	ACD (Merck), TRI VI FLUOR (Bristol - Myers Squibb)
500 U.I./ Comprimido	SUPRADYN PRENATAL (Bayer), SUPRADYN (Bayer), VITESPORT (Silesia),
500 U.I./ Cápsula	MEGAVIT CON MINERALES (Chile)
440 U.I. / Cápsula	INFORTON (Prater), ULTRAC E (Tecnofarma), INFOR (Prater), ULTRAC (Tecnofarma), PREGNAMIN (Fasa)
400 U.I./ Cápsula	BEDOVIT FORTE (Boehringer Ingelheim), NATABEC (Andromaco), MULTIBIONTA (Merck), BEDOVIT(Merck), FERCOVIT (Andrómaco), VEROTONIL (Bagó), RENDIMAX FORTE + HIERRO (Farmaquímica del Pacífico), PLATIUM PRENATAL (Rider)
400 U.I./mL	ABECIDIN ACD (Pasteur), ACOMIR CON FIERRO (Medipharm)
400 U.I./ Comprimido	MAPROMIL (Andrómaco), POLIVITAMINICO (Andrómaco), FERRORAL VIT (Silesia), POLIVITAMINICO (Silesia), NIFEREX PN (Raffo), MULTIPHAR (Labomed), FORTEROL (Chile), MULTIVITAMINICO MULTIMINERAL (Fasa), MULTIVITAMINICO CON HIERRO (Fasa), MALTOFER VIT (Andrómaco), POLIVITAMINICO (Chile)
250 U.I./mL	PAIDOVIT (Andrómaco)
200 U.I./Cápsula	SUPRADYN GINSENG (Bayer)
167 U.I./Comprimido	REVIL VITAMINADO B12 Forte (Tecnofarma), REVIL VITAMINADO B12 (Tecnofarma)
165,2 U.I./ Cápsula	EXPORT (Fasa)
135 U.I./ Cápsula	ACEITE DE HIGADO DE BACALAO CON VITAMINAS A y D (Arama)
120 U.I. / Cápsula	VITACAR (Andromaco)
110 U.I./ Cápsula	EXECUTIVE (Fasa), KIDS (Fasa)
100U.I./Comprimido	ZINSELVIT (Fasa)
100 U.I./mL Jarabe	NEWVIT (Master), CUATROMIN (Grunenthal), SILETON (Silesia)
80 U.I./mL Jarabe	POLIVITAMINICO CON ZINC (Prater), POLIVITAMINICO (Silesia) POLIVITAMINICO (Recben), TURBOVIT (Medipharm), COMPLEVIT Pediátrico (Pharma Investi)
50 U.I./mL Jarabe	TONICO PASTEUR (Pasteur)
40 U.I./mL	TONAVITAL (Recalcine)
40 U.I./mL Ampolla uso E.V.	VITALIPID N Infantil (Fresenius Kabi), NORUBIT Pediátrico(Flavia Woloszyn)
20 U.I./mL Ampolla uso E.V.	VITALIPID N Adulto (Fresenius Kabi), NORUBIT (Flavia Woloszyn)
20 U.I./Gramo	REVIL VITAMINADO B12 FORTE Pediátrico (Tecnofarma), REVIL VITAMINADO B12 Forte Adulto (Tecnofarma)
21,6 U.I./mL Solución	VITAMINOL (Farmaquímica del Pacífico)
18,8 U.I./mL Jarabe	PANTIBAN (Alpes Chemie)
10 U.I./mL Jarabe	VI-SYNERAL (Sanofi Pasteur)
0,666 U.I./mL Solución	ACEVIT FLUOR (Lafi)

de corte, González y cols. coincidentemente detectaron alta frecuencia de déficit en mujeres post menopáusicas, a pesar de la exposición solar (36).

En Chile disponemos de suplementos y presentaciones farmacéuticas tanto de D2 como D3, que se metabolizan en forma similar y logran iguales efectos en cuanto a niveles séricos de 25OHD (37-38,39). Además existen formulaciones conteniendo calcitriol, indicado especialmente para pacientes con insuficiencia renal crónica. La vida media de eliminación de D2 y D3 es de 19 a 48 hrs, sin embargo su almacenamiento y lenta liberación desde los tejidos podría aumentar la vida media final, superando las tres semanas. Estos compuestos son principalmente eliminados vía biliar, con extensa recirculación enterohepática y sólo un pequeño porcentaje es excretado en la orina. Algunos fármacos afectan su absorción (colestiramina, orlistat) y puede interactuar con diuréticos tiazídicos para inducir hipercalcemia. Por el contrario la asociación con fenobarbital, fenitoina y otras drogas inductoras de enzimas hepáticas decrecen las concentraciones plasmáticas y disminuyen su efectividad. La administración concomitante de Vitamina D con glucósidos cardíacos puede provocar arritmias.

En las tablas 1 a 3 se presentan las formulaciones registradas en el Instituto de Salud Pública (40), que a la fecha aparecen en su página web, indicando su presentación, contenido de vitamina D y nombre comercial. El presentar la información de esta manera permite comparar las diferentes formulaciones. Al analizarlas llama la atención el gran número de preparados presentes en el mercado nacional. Sin embargo, de acuerdo a lo discutido anteriormente, muy pocos permitirían corregir una deficiencia de vitamina D utilizando una sola dosis diaria, debido a que la mayor parte de los preparados, combinados con calcio o formando parte de multivitaminicos,

contienen 400 UI/cápsula o menos, con lo cual no se alcanzaría a cubrir las recomendaciones actuales ni tratar los déficit. Adicionalmente existen preparados asociados a ácido alendrónico, con mayor concentración de vitamina D, pero formulados para administración semanal, con lo cual la dosis diaria se reduce a la séptima parte.

En resumen, podemos indicar que las recomendaciones dietarias actuales para vitamina D son elevadas, por lo cual especialmente en los meses de invierno o ante una escasa exposición a la radiación solar, elevan el riesgo de presentar niveles séricos de vitamina D insuficientes o francamente deficitarios. Por otra parte existen grupos con mayor riesgo de deficiencia como los adultos mayores, los obesos y los gastrectomizados. Luego de diagnosticar el problema, su corrección requiere el uso de preparados que contengan altas dosis de vitamina D (sobre 800-1.000 UI para adultos), que pueden ser indicados para uso diario o intermitente, e idealmente controlando posteriormente las concentraciones séricas. Se presenta el listado de los preparados farmacéuticos conteniendo vitamina D, disponibles a nivel nacional, para facilitar su adecuada elección.

RESUMEN

El estado nutricional de vitamina D ha cobrado importancia en los últimos años debido a que su deficiencia es altamente prevalente, y además por sus conocidos efectos en el metabolismo óseo, participa en la diferenciación y proliferación celular, función muscular y equilibrio, entre otros. La molécula activa es la 1,25(OH)2D, pero se recomienda medir niveles séricos de 25 OH vitamina D total (es decir la suma de ergocalciferol o vitamina D2 y colecalciferol o vitamina D3), como reflejo del status de vitamina D. La evidencia actual sugiere la necesidad de elevar las recomendaciones para la ingesta

TABLA 3

Formulaciones conteniendo calcitriol (1,25OHD) disponibles en Chile

DOSIS (UI)	NOMBRES COMERCIALES (CALCITRIOL SIN ASOCIAR)
80 U.I /mL Ampolla uso E.V.	CALCITRIOL (Abbott)
40 U.I /mL Ampolla uso E.V.	CALCITRIOL (Sanderson), DEXIVEN (Flavia Woloszyn), CALCITRIOL (Abbott)
20 U.I./Cápsula	CALEOBROL (Recalcine), CALCITRIOL (Andrómaco), ROCALTROL (Roche)
10 U.I./Cápsula	CALEOBROL (Recalcine), CALCITRIOL (Andrómaco), ROCALTROL (Roche), CALCITRIOL (Bestpharma)

dietaria en adultos, hasta cifras cercanas a 1.000 UI/día. Sin embargo en casos de deficiencia puede ser necesario utilizar suplementos farmacéuticos conteniendo dosis superiores de esta vitamina, por cuanto aquellas utilizadas en el pasado no lograban corregir el déficit. En este artículo se presenta un listado de los preparados comerciales que contienen vitamina D disponibles en Chile. Al analizarlo se pone de manifiesto la dificultad que representa elegir el preparado más adecuado para corregir la deficiencia en un paciente individual, debido a que son pocas las preparaciones que contienen más de 800 UI, además de que habitualmente se encuentra en asociación con calcio, bifosfonatos o múltiples otros minerales y vitaminas.

Palabras clave: 1,25(OH)2D; colecalciferol; ergocalciferol; deficiencia; 25OHD.

Dirigir la correspondencia a:

Dra.

M. Pía de la Maza

INTA, Universidad de Chile

Av. El Líbano 5524

Macul, Santiago - Chile

Casilla 138-11

Fono: 56-2- 9781502

Fax: 56-2- 221 4030

Correo electrónico: mpmaza@inta.cl

Financiamiento: Laboratorio de Enfermedades Crónicas y Envejecimiento, INTA, Universidad de Chile.

BIBLIOGRAFÍA

- Dhesi J.K, Bearne L.M, Moniz C, Hurley, M.V, Jackson, S.H, Swift, C.G, Allain, T.J. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 891–897.
- Pfeifer, M., Begerow, B., Minne, H.W., 2002. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*. 2002;13: 187–194.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-6S.
- James WP. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. *Nutr Rev* 2008; 66: 286-90.
- Rodríguez M, Beltrán B, Quintanilla L, Cuadrado C. Contribución de la dieta y la exposición solar al estatus nutricional de vitamina D en españolas de edad avanzada. *Nutr Hosp* 2008; 23: 567-76.
- Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005; 135: 2739S-48S.
- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
- Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D, *Arch Biochem Biophys* 2007;460:213–7.
- http://webhosting.redsalud.gov.cl/minsal/archivos/alimentosynutricion/inocuidad/resol393_vitaminas-minerales.pdf
- Schweitzer DH. Mineral metabolism and bone disease after bariatric surgery and ways to optimize bone health. *Obes Surg* 2007; 17: 1510-6.
- Glatzle J, Piert M, Meile T, Besenthal I, Schäfer JF, Königsrainer A, Zittel TT. Prevalence of vertebral alterations and the effects of calcium and vitamin D supplementation on calcium metabolism and bone mineral density after gastrectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 579-85.
- Rino Y, Yamamoto Y, Wada N, Yukawa N, Murakami H, Tamagawa H, Yamada T, Ohshima T, Masuda M, Imada T. Changes in vitamin D after gastrectomy, *Gastric Cancer* 2007;10: 228-33.
- Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J, McBride C. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls, *Obes Surg* 2008; 18: 145-50.
- Compher CW, Badellino KO, Boullata JI. Vitamin D and the Bariatric Surgical Patient: A Review. *Obes Surg* 2008; 18:220–224.
- Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents, *Pediatrics* 2008, 122(5): 1142-52.
- Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Avendaño M, Hirsch S. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Avendaño M, Hirsch S. *Exp Gerontol* 2006;41:746-52.
- Barrer Lux, MJ Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: serum level after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporosis Int* 1998;8:220-30.
- Aloia JF, Patel M, DiMaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, Pollack S, K Yeh J. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1952– 1958.
- Arpadi SM, McMahon D, Abrams EJ, Bamji M,

- Purswani M, Engelson ES, Horlick M, Shane E. Effect of Bimonthly Supplementation With Oral-Cholecalciferol on Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in HIV-Infected Children and Adolescents. *Pediatrics* 2009;123:e121–e126.
20. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25 hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116:634-9.
 21. Rino Y, Imada T, Yamamoto Y, Takahashi M, Amano T, Takanashi Y. The efficacy of 1 alpha hydroxy vitamin D3 treatment of the metabolic bone disorder in patients who underwent gastrectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1498-500.
 22. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
 23. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 20;(3):CD000227.
 24. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, Bassford T, Beresford SA et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669–83.
 25. Lanham-New SA. Importance of calcium, vitamin D and vitamin K for osteoporosis prevention and treatment. *Proc Nutr Soc* 2008;67:163-76.
 26. Taylor WH. Renal calculi and self-medication with multivitamin preparations containing vitamin D. *Clin Sci* 1972; 42: 515-22.
 27. Pak CY. Nephrolithiasis from calcium supplementation. *J Urol* 1987; 137: 1212-1213.
 28. Legroux-Gerot I, Catanzariti L, Marchandise X, Duquesnoy B, Cortet B. Bone mineral density changes in hypercalciuretic osteoporotic men treated with thiazide diuretics. *Joint Bone Spine* 2004;71: 51–55.
 29. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in Men: New Insights after 14 Years of Follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 3225–3232.
 30. Domrongkitchaiporn S, Ongphiphadhanakul B, Stitchantrakul W, Piaseu N, Chansirikam S, Pua-vilai G, Rajatanavin R. Risk of calcium oxalate nephrolithiasis after calcium or combined calcium and calcitriol supplementation in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000;11:486-92.
 31. Carrasco R, Lovell DJ, Giannini EH, Henderson CJ, Huang B, Kramer S, Ranz J, Heubi J, Glass D. Biochemical Markers of Bone Turnover Associated With Calcium Supplementation in Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis. Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Intervention Trial. *Arthritis Rheum* 2008;58: 3932–3940.
 32. Goldner WS, Stoner JA, Lyden E, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J and McBride C. Finding the Optimal Dose of Vitamin D Following Roux-en-Y Gastric Bypass: A Prospective, Randomized Pilot Clinical Trial. *Obes Surg* 2009; 19:173–179.
 33. Binkley N, Ringe JD, Reed JI, Ljunggren O, Holick MF, Minne HW, Liu M, Lamotta A, West JA, Santora AC. Alendronate/vitamin D3 70 mg/2800 IU with and without additional 2800 IU vitamin D3 for osteoporosis: results from the 24-week extension of a 15-week randomized, controlled trial. *Bone* 2009;44:639-47
 34. Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Haschke F, Steenhout P, Klassen P, Hager C, Offord E, Hirsch S. Effect of a nutritional supplementation on bone health in Chilean elderly subjects with femoral osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2006;25:170-7.
 35. De la Maza MP, Leiva L, Barrera G, Boggiano C, Herrera T, Pérez Y, Gattás V, Bunout D, Hirsch S. Evaluación a largo plazo del estado nutricional, composición corporal y densidad mineral ósea en mujeres operadas de bypass gástrico: impacto del nivel socioeconómico. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1415-1423
 36. González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG, Arteaga E. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 2007;14:455-61.
 37. Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzki G. Effect of vitamins D2 and D3 supplement use on serum 25OHD concentration in elderly women in summer and winter. *Calcif Tissue Int* 2004;74:150-6.
 38. Newton HM, Sheltawy M, Hay AW, Morgan B. The relations between vitamin D2 and D3 in the diet and plasma 25OHD2 and 25OHD3 in elderly women in Great Britain. *Am J Clin Nutr* 1985;41:760-4.
 39. Drugdex® Information System. Denver (CO): Micromedex Inc. Vol.139 (edition expires 30.03.09). Drug Evaluation Monographs.
 40. www-ispch.cl/ctrl/registro/registro.html.