

# PERFILES de • PACIENTES • HIDROFEROL



CASO

## 3

**PACIENTE CON  
ARTRITIS REUMATOIDE  
Y FRACTURA POR  
FRAGILIDAD**

### **Déficit de vitamina D**

*Dr. Francisco Javier Aguilar del Rey*

*Servicio de Reumatología  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga*

*Contenido simulado con fines docentes*

**DÉFICIT DE VITAMINA D**

# MUJER DE 56 AÑOS con Artritis Reumatoide en TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES, remitida a la Unidad de Metabolismo Óseo por el Servicio de Urgencias del hospital por presentar una FRACTURA VERTEBRAL CLÍNICA.



## Introducción

Los mecanismos por los que la Artritis Reumatoide (AR) presenta con frecuencia **osteoporosis y fracturas por fragilidad** son múltiples, siendo los más importantes la inflamación, la inmovilización y los fármacos que se usan frecuentemente en esta enfermedad <sup>1-3</sup>. De entre ellos, **los glucocorticoides** son los responsables más importantes de la pérdida de masa ósea y fracturas por fragilidad que se presentan en estos pacientes, de hecho, la osteoporosis glucocorticoidea se considera la causa de osteoporosis secundaria más frecuente <sup>4,5</sup>. Sin embargo, no hay que olvidar la **participación de la vitamina D**. Diversos estudios han encontrado una asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D y la aparición y gravedad de la Artritis Reumatoide <sup>6,7</sup>, pero también se ha comprobado que el **tratamiento con glucocorticoides aumenta la expresión de la 24 hidroxilasa** (enzima que degrada la 25(OH)D y la 1,25(OH)D), en el riñón y células osteoblásticas<sup>8</sup> que **podría contribuir al inicio y/o progresión de la osteoporosis** <sup>9-11 9-11</sup>.

## Antecedentes personales

- Menopausia a los 50 años.
- Toma 2-3 raciones de lácteos al día, camina regularmente 1 hora al día, con exposición solar escasa.
- No fuma ni consume alcohol.
- No presenta fracturas previas por fragilidad.
- Síndrome de Sjögren secundario.
- Esteatosis hepática no alcohólica.

## Antecedentes familiares

- No fracturas de caderas en padres.
- Madre con cáncer de mama, actualmente libre de enfermedad.
- Padre fallecido en accidente de tráfico.

## Anamnesis

Paciente diagnosticada de **Artritis Reumatoide hace dos años** y en tratamiento con metotrexato (20 mg/semanal), ácido fólico (5 mg/semanal), deflazacort 15 mg/día y suplementos de calcio y vitamina D. Se había intentado disminuir la dosis de corticoides pero la paciente empeoraba al bajar de 15 mg/día. Se había intentado subir la dosis de metotrexato para controlar la actividad y reducir corticoides, pero cuando se subía de 20 mg se producía toxicidad hepática, al igual que ocurría cuando se le administró (junto con metotrexato) dosis bajas de leflunomida. No toleró ni sulfasalacina ni hidroxicloroquina. En estos momentos se encuentra en estudio **para iniciar terapia biológica**.

# PERFILES de ● PACIENTES ● HIDROFEROL

## Exploración

- **SDAI (Simplified Disease Activity Index):** 41,8. Número de articulaciones dolorosas 11. Número de articulaciones inflamadas 13. Valoración global de la actividad de la enfermedad realizada por el médico según la escala VAS 7. Valoración global de la actividad de la enfermedad realizada por el paciente según la escala VAS 8. PCR 28,5 mg/L.
- **Auscultación cardiopulmonar normal.**
- **No presenta lesiones cutáneo-mucosas.**
- **IMC 27 Kg/m<sup>2</sup>.**
- **Dolor a la palpación de raquis dorsolumbar.**
- **Resto de la exploración sin hallazgos.**

## Revisión de la historia clínica en Reumatología

No se le habían realizado radiografías de raquis previas a la fractura. En las placas que se había solicitado en urgencias se apreciaba **fractura a nivel de L1, grado 2 de Genant.**

No se le había solicitado densidad mineral ósea por radioabsorciometría de doble energía (DMO/DXA).

En el último análisis realizado (previo a la fractura) se apreciaban los siguientes parámetros alterados: **Ca 8,6 mg/dl (8,8-10,10), PCR 28,5 mg/L (0-5), FR 56 (<10), ACPA 387 (<10).** Resto normal.

De los parámetros de metabolismo óseo necesarios no se habían solicitado **marcadores de remodelado óseo (MRO), vitamina D, PTH ni calciuria.**

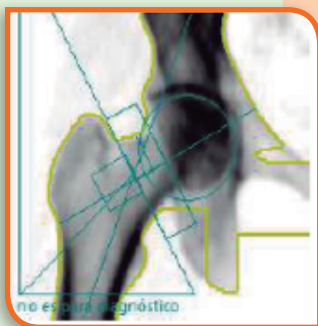


## Resultados de las pruebas complementarias solicitadas

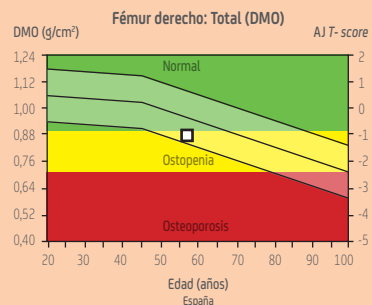
✓ **ANALÍTICA:** PCR 27 mg/L (0-5), FR 47, ACPA 340, Ca 8,5 mg/dl (8,80-10,10), fósforo 4,6 mg/dl (2,70-4,50), vitamina D 14 ng/ml (>30), PTH 92 pg/mL (7,00-74,00). MRO, TSH, calciuria, magnesio y fosfatasas alcalinas normales.

✓ **DMO (DXA):** T-score cadera total -1.1 DE y raquis lumbar -3.3 (-3.6 una vez corregida, al eliminar la vértebra L1 por tener >1DE con respecto a las demás). El Z-score es de -2.4 DE, lo que confirma la causa secundaria de la baja masa ósea.

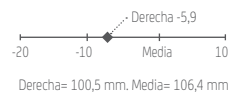
**Figura 2.**  
**DXA CADERA**



Fémur derecho Densidad ósea



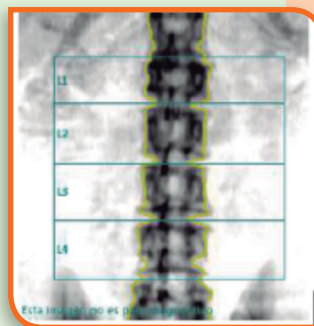
Comparación de la longitud del eje de la cadera (mm)



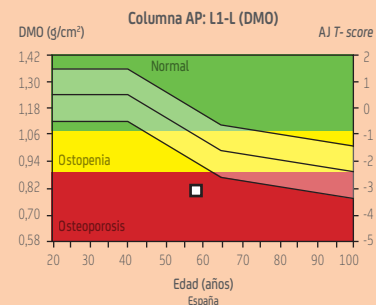
Densitometría: España

Región	DMO (g/cm <sup>2</sup> )	AJ (%)	AJ T-score	AE (%)	AE Z-score
Cuello	0,843	86	-1,1	93	-0,5
Total	0,864	86	-1,1	90	-0,8

**Figura 3.**  
**DXA COLUMNA LUMBAR**



Columna AP Densidad ósea



Densitometría: España

Región	DMO (g/cm <sup>2</sup> )	AJ (%)	AJ T-score	AE (%)	AE Z-score
L1	0,863	76	-2,2	84	-1,3
L2	0,787	66	-3,4	72	-2,6
L3	0,790	66	-3,4	72	-2,5
L4	0,711	59	-4,1	65	-3,2
L1-L2	0,822	71	-2,9	78	-2,0
L1-L3	0,811	69	-3,0	76	-2,1
L1-L4	0,783	66	-3,3	73	-2,4
L2-L3	0,789	66	-3,4	72	-2,5
L2-L4	0,761	63	-3,7	70	-2,8
L3-L4	0,749	62	-3,8	68	-2,9

## Diagnóstico

- Artritis Reumatoide seropositiva activa.
- Síndrome de Sjögren secundario.
- Osteoporosis glucocorticoidea complicada con fractura vertebral.
- Deficiencia de vitamina D.
- Hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de vitamina D.

## Tratamiento

- Continuar con **metotrexato, deflazacort y ácido fólico** mientras se decide el cambio a un tratamiento biológico.
- **Risedronato 75 mg**: 1 comprimido en ayunas durante dos días consecutivos de cada mes (según instrucciones).
- Continuar con las **3 raciones de lácteos al día**.
- **Calcifediol 0,266 mg**: 1 cápsula a la semana durante 10 semanas y después 1 cápsula al mes.

## Evolución

Al año se evaluó a la paciente desde el punto de vista del metabolismo óseo (su reumatólogo le **había introducido adalimumab**). Con el tratamiento biológico la actividad se había normalizado. La vitamina D se encontraba en 24 ng/mL por lo que se reajustó la dosis a 1 cápsula de 0,266 mg cada 15 días. El resto de los análisis se habían normalizado. La DMO había mejorado por lo que se continuó con el tratamiento antirresortivo.

## CASO CLÍNICO COMENTARIO

De este caso clínico debemos sacar varias conclusiones. En Reumatología como en otros servicios (Neumología, Dermatología, Medicina Interna, Digestivo, Neurología, entre otras) utilizan los glucocorticoides como una parte importante del tratamiento. Sin embargo, es frecuente que los **glucocorticoides no se consideren un factor de riesgo de osteoporosis y fracturas** y los pacientes no se estudien desde el punto de vista del metabolismo óseo ni se inicie tratamiento antirresortivo.

Nuestra paciente **diagnosticada de Artritis Reumatoide debe ser considerada, simplemente por tener la enfermedad, como paciente de riesgo**. Incluso en la herramienta FRAX (calculadora de riesgo de fracturas por fragilidad ósea) se considera una causa secundaria de fracturas de forma independiente a las demás causas. En nuestro caso, además de los factores de riesgo conocidos de fracturas de esta paciente (inflamación, inmovilización por la actividad, menopausia, entre otras) **los glucocorticoides han sido la causa fundamental**. La mayoría de las guías de práctica clínica<sup>12-14</sup> recomiendan prevenir la pérdida de masa ósea y reducir la incidencia de fracturas por fragilidad con el uso de suplementos de calcio y vitamina D y tratamiento antirresortivo. Sin embargo, con frecuencia, **es todavía una asignatura pendiente en nuestra práctica habitual**.<sup>15</sup>

Aunque podríamos haber tratado a nuestra paciente con colecalciferol. **Calcifediol ha demostrado ser más rápido y eficaz**<sup>16-18</sup> en aumentar los niveles séricos >30 ng/mL y en nuestro caso era importante resolver pronto la deficiencia de 25(OH)D para reducir las cifras de PTH y normalizar la calcemia. Es importante conocer los niveles séricos de 25(OH)D, no antes de los 3-4 meses de la suplementación,<sup>19-22</sup> para ajustar la dosis debido a **la gran variabilidad individual a los suplementos de vitamina D**.

Por otro lado, también se ha comprobado que la **terapia crónica con corticoides puede inhibir a la 25 hidroxilasa**,<sup>23</sup> sin olvidar la esteatosis hepática que presenta la paciente que también podría reducir la 25-hidroxilación del colecalciferol y haber retrasado más el conseguir niveles séricos adecuados.<sup>24,25</sup>

Por último, el **calcifediol ha demostrado ser más eficaz que la suplementación con colecalciferol** para alcanzar niveles adecuados de 25(OH)D en pacientes con enfermedades autoinmunes tratadas crónicamente con dosis bajas de glucocorticoides.<sup>23</sup>



# CASO CLÍNICO CONCLUSIÓN

- Es frecuente que los **glucocorticoides no se consideren un factor de riesgo de osteoporosis y fracturas.**
- La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan prevenir la pérdida de masa ósea y reducir la incidencia de fracturas por fragilidad con **el uso de suplementos de calcio y vitamina D, y tratamiento antirresortivo.**



## HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

### La vitamina D todos



4-5 veces más efectivo  
que colecalciferol<sup>26</sup>



Más rápido y 3-6  
veces más potente<sup>27</sup>

1. Heinen L, Humphrey MB. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2017;28:2801-2812. 2. Chen B, Cheng G, Wang H, Feng Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Medicine. 2016;95:e5262. 3. Briot K, Geusens P, Em Bultink I, Lems WF, Roux C. Inflammatory diseases and bone fragility. Osteoporos Int. 2017;28:3301-3314. 4. Weinstein RS. Clinical practice: glucocorticoid-induced bone disease. N Engl J Med. 2011;365:62-70. 5. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. N Engl J Med. 2018;379:2547-2556. 6. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(1):e0146351. 7. Hajjaj-Hassouni N, Mawani N, Allali F, Rkain H, Hassouni K, Himamouchi I, et al. Evaluation of Vitamin D Status in Rheumatoid Arthritis and Its Association with Disease Activity across 15 Countries: "The COMORA Study". Int J Rheumatol. 2017;5491676. 8. Kurahashi I, Matsunuma A, Kawane T, Abe M, Horiuchi N. Dexamethasone enhances vitamin D-24-hydroxylase expression in osteoblastic (UMR-106) and renal (LLC-PK1) cells treated with 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. Endocrine. 2002 Mar;17(2):109-18. 9. Akeno N, Matsunuma A, Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Regulation of vitamin D-1alpha-hydroxylase and -24-hydroxylase expression by dexamethasone in mouse kidney. J Endocrinol. 2000;164(3):339-48. 10. Hollick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006;81:353-373. 11. Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. J Clin Invest. 2006 Jun;116(6):1703-12. 12. Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Gualfabens Gay N, Peris P, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. Reumatol Clin. 2011;7:357-79. 13. 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. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusia, glucocorticóideas y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3ª versión actualizada 2014). Rev Clin Esp. 2015;215(9):479-542. 14. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KC. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheumatol. 2017;69(8):1521-1537. 15. Ilias I, Zoumakis E, Ghaey H. An Overview of Glucocorticoid Induced Osteoporosis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2018 Jul 10. 16. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JD, et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. J Bone Miner Res. 2012 Jan;27(1):160-9. 17. Stamp TC, Haddad JG, Twigg CA. Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D, and ultraviolet light as determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D. Lancet. 1977 Jun 25;1(8026):1341-3. 18. Navarro Valverde C. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;164:205-208. 19. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Apr;96(4):981-8. 20. Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, Scott MA, Reid IR. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. Osteoporosis Int. 2009;20(8):1407-15. 21. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting S, Leslie W, Cole D, et al. Vitamin D in adult health and disease: A review and guideline statement from Osteoporosis Canada. CMAJ. 2010;182:E610-8. 22. Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. Med Clin (Barc). 2014;142:125-31. 23. Ortega-Jurado M, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, González-Moreno J, González-Ramírez AR, González-Gay MA, et al. Oral Calcidiol Is More Effective Than Cholecalciferol Supplementation to Reach Adequate 25(OH)D Levels in Patients with Autoimmune Diseases Chronically Treated with Low Doses of Glucocorticoids: A "Real-Life" Study. J Osteoporos. 2015;2015:729451. 24. Fernández-Fernández N, Linares Torres P, Joao Matias D, Jorquera Plaza, F, Olcoz Gopji JL. Déficit de vitamina D en la enfermedad hepática crónica, análisis clínico epidemiológico y tras aporte vitamínico. Gastroenterol Hepatol. 2016;39(5):305-310. 25. Wang N, Chen C, Zhao L, Chen Y, Han B, Xia F, et al. Vitamin D and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Bi-directional Mendelian Randomization Analysis. EBioMedicine. 2018;28:187-193. 26. Jódar E. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D. Guías internacionales y nacionales. Rev Osteoporos Metab Miner. 2014;6(Supl1):19-22. 27. Navarro-Valverde C, et al. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;164:205-8.