

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

1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Las Palmas de Gran Canaria (España)

2 Universidad de Sevilla - Departamento de Medicina - Sevilla (España)

3 Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria (España)

La vitamina D. Fisiología. Su utilización en el tratamiento de la osteoporosis

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200002>

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - C/Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: manuel.sosa@ulpgc.es

Introducción. Fisiología de la vitamina D

La vitamina D no es una vitamina en el sentido estricto de la palabra. No es un componente esencial de la dieta, y es perfectamente posible, en la mayoría de los lugares, obtenerla a través de la exposición al sol, ya que se sintetiza en la piel por la influencia de los rayos ultravioleta solares¹ (Figura 1).

Para ser funcional precisa una hidroxilación en el hígado, donde se convierte en 25-hidroxi-vitamina D₃ o 25 hidroxicolecalciferol (25HCC). Posteriormente se produce otra hidroxilación en el túbulo renal, convirtiéndose en 1,25 dihidroxi-vitamina D₃ (1,25DHCC) o calcitriol, la verdadera hormona D, con acciones fisiológicas en los individuos de todas las edades^{2,3} (Tabla 1). La función fisiológica más conocida de esta hormona es la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo, a fin de mantener las concentraciones de estos iones estables en sangre, y la mineralización adecuada del esqueleto².

El sistema endocrino de la vitamina D es crítico, no solo para mantener la salud ósea, sino la de todo el organismo en su conjunto. Los efectos de la vitamina D en otras células y tejidos del organismo y su influencia en todo tipo de enfermedades se han denominado acciones extraóseas de la vitamina D⁴, y serán comentadas con más detalle en otros capítulos de esta monografía.

Determinación del estado de la vitamina D

El 25HCC es el único metabolito de vitamina D que se usa para determinar si un paciente tiene deficiencia de vitamina D, niveles suficientes o si está intoxicado^{5,6}. Este metabolito es la principal forma de la vitamina D circulante y tiene una vida media de aproximadamente 2-3 semanas. El 25HCC es una sumatoria de la vitamina D tanto la que se produce a partir de la exposición al sol como la que se ingiere^{5,6}.

Aunque el 1,25DHCC es la forma biológicamente activa de la vitamina D y, por lo tanto, podría pensarse que es el metabolito ideal para conocer el estado de vitamina D, en realidad no es así. Hay varias razones para ello. La primera es que la vida media de circulación de la 1,25DHCC es de sólo 4-6 horas. Por otra parte, los niveles circulantes de 1,25DHCC son mil veces menores que los de 25HCC. A medida que el paciente se convierte en vitamina D-deficiente, hay una disminución en la absorción intestinal de calcio, lo cual reduce el calcio ionizado pasajeramente. Esta señal es reconocida por el sensor de calcio en las glándulas paratiroides para aumentar la producción y secreción de hormona paratiroidea (PTH), la cual, además de aumentar la reabsorción tubular de calcio en el riñón, aumenta la movilización de calcio en el esqueleto y también incrementa la producción renal de 1,25DHCC^{6,7}. De manera que, cuando un paciente comience a tener niveles insuficientes o deficientes de vitamina D, el aumento compensatorio de la PTH hace que los valores séricos de 1,25DHCC sean normales o incluso elevados. Por ello, su determinación no es útil como medida del estado de la vitamina D, aunque ha sido usado eficazmente en el diagnóstico de varios trastornos adquiridos y heredados en el metabolismo del calcio en lo que se refiere a la alteración en la producción renal o extra-renal de 1,25DHCC⁷⁻⁹.

En la actualidad disponemos de varias técnicas de laboratorio para medir el 25HCC. El patrón oro sigue siendo la cromatografía líquida de alta presión (HPLC), pero es una técnica compleja y no disponible en todos los laboratorios, por lo que en su lugar se ha generalizado el uso de métodos automatizados más sencillos como la inmunoquimioluminiscencia^{8,9}.

Figura 1. Regulación fisiológica de la vitamina D

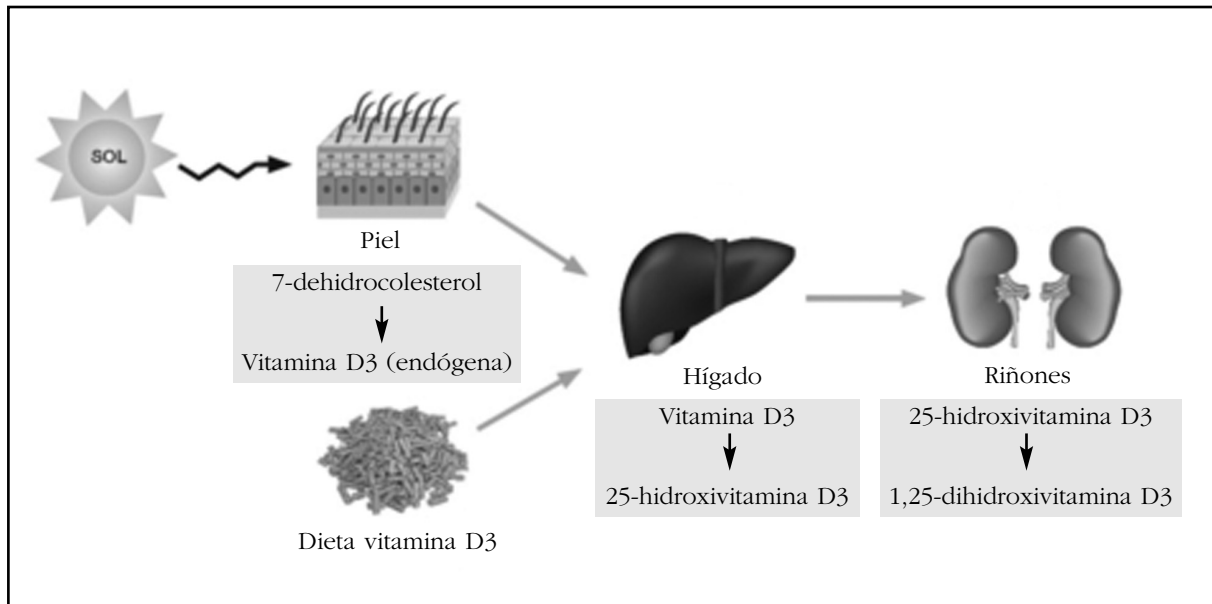


Tabla 1. Metabolitos de la vitamina D

| Nombre | Abreviaturas utilizadas | Función |
|--|-----------------------------------|-------------------|
| Colecalciferol o vitamina D ₃ | CC, (D ₃) | Sustrato |
| Calcifediol, calcidiol | 25HCC, 25(OH)D ₃ | Mide la reserva |
| Calcitriol | 1,25DHCC, 1,25(OH)2D ₃ | Metabolito activo |

¿Cuáles son los niveles óptimos de vitamina D?

Un problema fundamental en la determinación de 25HCC lo constituye la precisión y reproducibilidad de los métodos disponibles para su medida. A pesar de la variabilidad entre los métodos disponibles para medir vitamina D y aunque no hay un consenso universal plenamente aceptado sobre los niveles de calcifediol adecuados, cada vez es mayor el acuerdo de que concentraciones de 25HCC superiores a 30 ng/mL (para pasar a nmol/L multiplicar por 2,5) constituye un estado óptimo de vitamina D que asegura la salud ósea, aunque probablemente se requieren niveles de calcifediol más elevados para asegurar otros objetivos de salud. La concentración sérica mínima deseable de calcifediol debería ser en todas las personas superior a 20 ng/mL, lo cual implicaría una media cercana a los 30 ng/mL en toda la población³⁷.

En la tabla 2 se recogen los valores de 25HCC que se han considerado como óptimos para la prevención de diversos eventos, aunque sobre esto no hay consenso.

Se considera que los pacientes presentan deficiencia severa de vitamina D con niveles séricos de calcifediol menores de 10 ng/mL y deficiencia moderada o insuficiencia cuando están entre 10 y 20 ng/mL, estando los valores óptimos por encima de 30 ng/mL. Los niveles séricos de calcifediol idóneos no se han

definido claramente, pero podrían deducirse de poblaciones muy expuestas al sol, en las cuales es muy difícil sobrepasar una concentración sérica de calcifediol de 65-70 ng/mL. Por tanto, niveles séricos de calcifediol entre 30 y 70 ng/mL de 25HCC parecen los más fisiológicos y son los recomendables. En una revisión de treinta trabajos no se ha evidenciado toxicidad en pacientes con niveles de calcifediol por debajo de 100 ng/mL³⁷ (Figura 2).

¿Son equivalentes todos los metabolitos de la vitamina D?

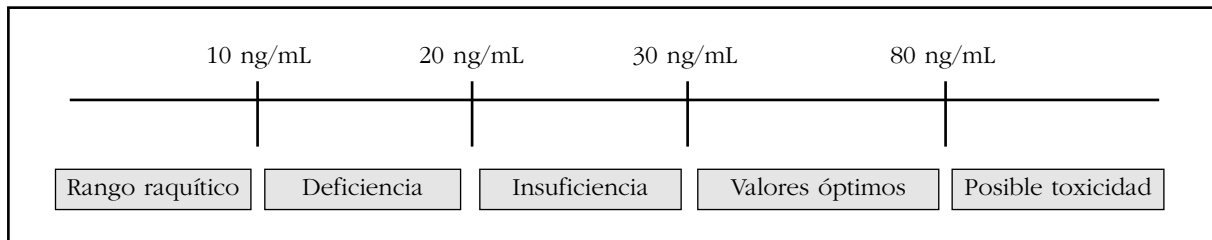
En España se prescribe en el tratamiento de la osteoporosis la misma dosis de calcidiol que de vitamina D₃ (colecalfiferol), a pesar de no haber suficientes evidencias disponibles donde se demuestre su equipotencia. En un estudio reciente de Quesada y cols., realizado con 40 pacientes postmenopáusicas que presentaban osteopenia y déficit de vitamina D, se estableció que la vitamina D₃ y su metabolito el 25HCC no son equipotentes, basados en el aumento de la 25HCC por el calcidiol y el colecalfiferol. Se trata de moléculas con diferentes mecanismos farmacológicos que deben ser prescritos con diferentes dosis para obtener el mismo resultado¹⁰.

El calcidiol es más rápido, potente y polar, característica que influye en la absorción intestinal y en su transporte en la sangre por la proteína

Tabla 2. Valores séricos de 25HCC sugeridos para lograr un objetivo clínico o analítico

| Objetivo | Valores séricos de 25HCC recomendados (en ng/mL) | Autor | Referencia bibliográfica |
|--|--|------------------|--------------------------|
| Óptima absorción de calcio | 32 | Heaney | 20 |
| Reducción del riesgo de fractura globalmente | 30 | Trivedi | 21 |
| Evitar hiperparatiroidismo secundario | 24 | Kuchuk | 22 |
| Óptima densidad mineral ósea | 36-40 | Bischoff-Ferrari | 23 |
| Reducción de caídas | 24 | Bischoff-Ferrari | 24 |
| Reducción fractura de cadera | 40 | Bischoff-Ferrari | 25 |
| Rango raquitismo/osteomalacia | 8 | Heaney | 20 |

Figura 2. Clasificación de los pacientes en función de los niveles séricos de 25HCC



transportadora DBP (*Vitamin D binding protein*). Se trata de un metabolito con una semivida más corta y, lógicamente, conlleva un mayor y más rápido aumento de concentración de 25HCC.

La administración de la 25HCC implica un aumento de 2 a 5 veces la actividad que supone administrar vitamina D₃ en la inducción de la absorción intestinal y la movilización del calcio desde el hueso, y podría llevar a la sobredosificación y a un gran riesgo de hipervitaminosis D e hipercalcemia inducida por el calcidiol, como se ha publicado recientemente en Medicina Clínica por García Doladé y cols.¹¹.

Necesidades de vitamina D₃ para adquirir los valores séricos óptimos de 25HCC

Es bien conocido que el incremento sérico de 25HCC tras una dosis de vitamina D₃ es inversamente proporcional al valor basal de vitamina D. Dicho de otra manera, entre más bajos sean los niveles de vitamina D, establecidos por la determinación en sangre de 25HCC, mayor será el aumento observado^{12,13}. Así, por cada 40 UI de vitamina D₃ administradas por vía oral diariamente, se ha calculado un incremento medio de 0,48 ng/mL de 25HCC cuando los valores previos de vitamina D son bajos, pero este incremento, con las mismas 40 UI de vitamina D₃, es de tan solo 0,28 ng/mL cuando los niveles de 25HCC estaban previamente por encima de 28 ng/mL.

En los jóvenes y en los adultos de edad media, basta la administración de 25 µg de vitamina D₃ al

día para corregir la deficiencia de vitamina D y mantener unos niveles de 25HCC entre 32 y 40 ng/mL¹⁴. Holick ha sugerido la administración de 50.000 UI de vitamina D₃ cada 15 días para conseguir unos niveles séricos de 25HCC entre 30 y 40 ng/mL¹⁵. Aquellos pacientes que tengan unos niveles basales más bajos de vitamina D pueden necesitar dosis mayores. Curiosamente, la ingesta de calcio no parece modificar el efecto de la administración de la vitamina D₃ en los niveles séricos de 25HCC¹⁵.

Con todo ello y teniendo en cuenta también las recomendaciones realizadas por las guías clínicas internacionales, se recomienda una dosis de vitamina D₃ de entre 600-2000 UI, de tal manera que podría ser administrada diariamente o en su equivalente semanal o mensual¹⁶⁻¹⁸.

La vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis

Todos los estudios de referencia con fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica han sido realizados administrando a todos los pacientes un suplemento de calcio y vitamina D. Las cantidades de vitamina D fueron variables, oscilando entre 350 UI en el estudio FIT con alendronato hasta 1.200 UI en otros²²⁻³⁴. En algunos estudios se efectuaba una determinación de los niveles séricos de 25HCC y en función de los mismos se ajustaba la dosis indicada. En otros, la administración era uniforme, con la misma dosis para todos. Un resumen de los mismos se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis en España. Cantidad de vitamina D3 utilizada en cada estudio

| Fármaco | Acrónimo | 1 ^{er} autor | Vitamina D3 | Referencia bibliográfica |
|------------------------|----------|-----------------------|-------------|--------------------------|
| Alendronato | FIT | Black | 250 | 26 |
| Risedronato | VERT | Harris | 500 | 27 |
| Risedronato | HIP | McClung | 500 | 28 |
| Ibandronato | BONE | Delmas | 400 | 29 |
| Zoledronato | HORIZON | Black | 400-1200 | 30 |
| Raloxifeno | MORE | Ettinger | 400-600 | 31 |
| Bazedoxifeno | | Silverman | 400-800 | 32 |
| Calcitonina | PROOF | Chesnut | 400 | 33 |
| PTH 1-34. Teriparatide | | Neer | 400-1200 | 34 |
| PTH 1-84 | | Greenspan | 400 | 35 |
| Estroncio | TROPOS | Reginster | 400-800 | 36 |
| Estroncio | SOTI | Meunier | 400-800 | 37 |
| Denosumab | FREEDOM | Cummings | 400-800 | 38 |

La vitamina D3 fue siempre el único metabolito utilizado. Ninguno de estos trabajos ha empleado calcifediol ni tampoco calcitriol. Por ello, si aplicamos los criterios recogidos en la Medicina Basada en la Evidencia, cualquier fármaco que se utilice para el tratamiento de la osteoporosis debería prescribirse conjuntamente con un suplemento de calcio y vitamina D3¹⁹.

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

Bibliografía

- Piotrowska A, Wierzbicka J, Zmijewski MA. Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochim Pol.* 2016;63(1):17-29.
- Bikle DD. NIH Public Access. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365-408.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide health problem. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080-6.
- Bikle DD. Extra-skeletal actions of vitamin D. *Ann New York Acad Sci [Internet].* 2016;1376:29-52.
- Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health - ProQuest. *Mayo Clin Proc. [Internet].* Mayo Foundation for Medical Education and Research. 2006;81(3):353-73.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2062-72.
- Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
- Glendenning P, Inderjeeth CA. Vitamin D: methods of 25 hydroxyvitamin D analysis, targeting at risk populations and selecting thresholds of treatment. *Clin Biochem.* 2012;45(12):901-6.
- Glendenning P. Measuring vitamin D. *Aust Prescr.* 2015;38(1):12-5.
- Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164(2015):205-8.
- García Doladé N, Cereza García G, Madurga Sanz M MCD. Riesgo de hipercalcemia e hipervitaminosis D por calcifediol. Revisión de casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc).* 2013;141(2):88-9.
- Lips P, Duong TU, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A Global Study of Vitamin D Status and Parathyroid Function in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Baseline Data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Clinical Trial. 2016;86(3):1212-21.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):713-6.
- Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(6):1478-83.
- Goussous R, Song L, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Lack of effect of calcium intake on the 25-hydroxyvitamin d response to oral vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):707-11.
- Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R Jr, Forciea MA, Owens DK. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008;149(6):404-15.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.

18. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary. *CMAJ*. 2010;182(17):1864-73.
19. Sosa-Henrriquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Tratamiento de la Osteoporosis. *Medicine*. 2014;11(60):3545-54.
20. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency 1-4. *Am J Clin Nutr*. 2004;25:1706-9.
21. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 2003;326(7387):469.
22. Kuchuk NO, Pluijm SMF, Van Schoor NM, Looman CWN, Smit JH, Lips P. Relationships of Serum 25-Hydroxyvitamin D to Bone Mineral Density and Serum Parathyroid Hormone and Markers of Bone Turnover in Older Persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1244-50.
23. Bischoff-Ferrari H, Dietrich T, John Orav E D-HB. Positive association Vitamin D Levels and Bone Mineral Density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med*. 2004;116:634-9.
24. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D - from essentiality to functionality. *Int J Vitam Nutr Res*. 2012;82(5):321-6.
25. Bischoff-Ferrari H, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293(18):2257-64.
26. 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(11):4118-24.
27. 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(14):1344-52.
28. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women. *N Engl J Med*. 2001;344(5):333-40.
29. 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(10):792-8.
30. 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.
31. Ettinger B. Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene. *JAMA*. 1999;282(7):637.
32. 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(12):1923-34.
33. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimon 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.
34. 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.
35. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):326-39.
36. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2816-22.
37. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004;350(5):459-68.
38. 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.