

Tipos de vitamina D y análogos de vitamina D activa: presentaciones e indicaciones

Types of vitamin D and active vitamin D analogs: presentation and indications

Diego Yeste¹, Susana Clemente², Eduard Mogas¹, Beatriz García-Palop², Marina Giralt³, Roser Ferrer³, María Clemente¹

¹ Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona; CIBER de Enfermedades Raras (Instituto de Salud Carlos III); Universitat Autònoma de Barcelona

² Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

³ Servicio de Bioquímica (Área de Hormonas). Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

La vitamina D es una vitamina liposoluble que se ingiere con los alimentos y también es sintetizada por el cuerpo humano por la exposición de la piel a la luz solar. El papel fisiológico fundamental de la vitamina D es el de asegurar los niveles plasmáticos de calcio y fosfato necesarios para conseguir unas condiciones favorables de mineralización del hueso, así como para mantener las homeostasis de la concentración plasmática de calcio.

Existen varias formas de vitamina D comercializadas por la industria farmacéutica: a) vitamina natural en forma de colecalciferol; b) derivados hidroxilados en posición 25 (calcifediol); c) derivados hidroxilados en posición 1 α (calcitriol y alfalcidol); y d) análogos sintéticos con actividad selectiva sobre el receptor de la vitamina D (paricalcitol). Se presentan como suplementos de vitamina D sola, o en asociación con calcio o con otras vitaminas y minerales.

El uso terapéutico de la vitamina D en la infancia y la adolescencia no sólo tiene una indicación primaria en la prevención y el tratamiento de su deficiencia, sino que también tiene un rol destacado en el

tratamiento del hipoparatiroidismo, de los defectos del receptor-sensor del calcio, de los trastornos por inactivación de la vía de señalización de la hormona paratiroidea/péptido relacionado con la hormona paratiroidea (pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas) y de los errores congénitos de la síntesis de vitamina D.

Palabras clave: Hipocalcemia. Infancia. Vitamina D.

Summary

Vitamin D is a fat-soluble vitamin that is ingested with food, and is also synthesized by the human body with exposure of the skin to sunlight. The fundamental physiological role of vitamin D is to ensure the plasma levels of calcium and phosphate necessary to achieve favorable conditions for bone mineralization, and to maintain homeostasis in plasma calcium concentration.

Vitamin D is marketed by the pharmaceutical industry in several forms: 1) natural vitamin in the form of cholecalciferol, 2) hydroxylated derivatives at the 25-position (calcifediol), 3) hydroxylated derivatives at the 1 α - position (calcitriol and alfalcidol) and 4) synthetic analogs with selective activity on the vitamin D receptor (paricalcitol). They are presented as vitamin D supplements, either alone or in combination with calcium or other vitamins and minerals.

The therapeutic use of vitamin D in childhood and adolescence not only has a primary indication in the

Correspondencia:

Diego Yeste

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. P.º Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona
Tel.: +34 934 893 263

E-mail: diego.yeste@vallhebron.cat

prevention and treatment of its deficiency, but also plays a major role in the treatment of hypoparathyroidism, calcium receptor-sensor defects, disorders due to inactivation of the PTH/PTHrP signaling pathway (pseudohypoparathyroidism and related diseases) and inborn errors in vitamin D synthesis.

Key words: *Childhood. Hypocalcemia. Vitamin D.*

Introducción

El término genérico vitamina D, o calciferol, hace referencia a un grupo de sustancias liposolubles relacionadas químicamente (secoesteroides) que poseen la propiedad de prevenir o curar el raquitismo y que tienen una estructura química muy parecida a la del colesterol. Con estas propiedades existen dos grupos de sustancias: la vitamina D₃ (colecalfiferol), que es la principal fuente de vitamina D en la naturaleza y que puede obtenerse de forma endógena a través de la irradiación del 7-deshidrocolesterol (un derivado del colesterol de síntesis hepática) depositado en la epidermis o a través de la alimentación; y la vitamina D₂ (ergocalciferol), que procede del ergosterol de las plantas y sólo se obtiene con la alimentación. El metabolismo y la actividad biológica de ambas sustancias, que sólo difieren por la estructura de su cadena lateral, son muy similares. La vitamina D, para ser funcional, precisa una hidroxilación en el hígado, donde se convierte en 25-hidroxivitamina D o calcifediol –25(OH)D–, que es la forma circulante; y otra hidroxilación en el túbulo renal, donde se convierte en 1,25(OH)₂D, o calcitriol, que es su metabolito activo.

En la actualidad, se considera que la vitamina D es tanto una vitamina como una hormona. Es un micronutriente o vitamina, ya que, cuando su aporte nutricional o su síntesis cutánea endógena son insuficientes, su deficiencia puede ser curada por suplementos orales; y puede considerarse realmente una hormona esteroidea, ya que ejerce sus acciones mediante la unión a su receptor nuclear y a través de un mecanismo similar a otras hormonas esteroideas, a diferencia de la mayoría de las vitaminas, que participan o actúan como cofactores en determinadas reacciones bioquímicas.

La función fisiológica más conocida de la vitamina D en el organismo es la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo, a fin de mantener las concentraciones de estos elementos estables en la sangre y promover la mineralización adecuada del esqueleto y la actividad de remodelado óseo. Estas acciones las lleva a cabo a través de su acción directa sobre las células intestinales, el riñón y el tejido óseo, que son sus principales órganos diana, y en los que determina el incremento de la absorción

intestinal de calcio y fósforo hacia el plasma, el incremento de la reabsorción de estos elementos en el túbulo distal renal, y regula finalmente la actividad de los osteoblastos y de los osteoclastos en el tejido óseo. Tradicionalmente, se ha asociado la vitamina D con la salud mineral ósea, y su deficiencia, con el desarrollo de raquitismo en la infancia y de la osteomalacia en la edad adulta.

No obstante, en el transcurso de los últimos años se ha puesto de relieve que la vitamina D también influye en un número muy importante de procesos fisiológicos y que es parte esencial de un complejo sistema endocrino con actividad hormonal a través de receptores repartidos por todo el organismo, con múltiples acciones, tanto genómicas como no genómicas. Se estima que regula la expresión de más de 200 genes de forma directa e, indirectamente, cerca de 2.000. Además, su precursor, el 25(OH)D, puede ser convertido a calcitriol en otros tejidos no renales, como las células inmunitarias, el hueso, la paratiroides y los islotes de Langerhans del páncreas, entre otros, ejerciendo funciones paracrinas y autocrinas específicas de tejido. Por consiguiente, la vitamina D no sólo es una pieza clave en la regulación de la homeostasis mineral y en la salud mineral ósea, sino que también modula el crecimiento y la diferenciación celular en una amplia variedad de tejidos, la actividad endocrina del páncreas y del riñón, y el funcionamiento del sistema inmunitario, potenciando la inmunidad innata, entre otras funciones (Fig. 1).

Diversos estudios clínicos y epidemiológicos en poblaciones adultas han puesto de relieve la estrecha relación existente entre la hipovitaminosis D y el incremento del riesgo de presentar diferentes tipos de cáncer, especialmente de tejidos epiteliales (colon, mama y próstata). Otros estudios observacionales han corroborado la relación existente entre la hipertensión arterial y los factores de riesgo cardiovascular con la deficiencia de vitamina D. Además, el déficit predispone a la resistencia a la insulina, a la disfunción de la célula beta pancreática, al desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2 y al síndrome metabólico. Por el contrario, los sujetos con suficiencia de vitamina D presentan una menor prevalencia de enfermedades de base autoinmunitaria, como la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide y la diabetes de tipo 1. En poblaciones infantiles, la vitamina D, además de asegurar la salud mineral ósea, puede estar implicada en la prevención de la diabetes mellitus autoinmunitaria y en la regulación de la inmunidad innata. Diferentes metaanálisis ponen de relieve que la suplementación con vitamina D durante los primeros años de la vida puede conferir protección contra el desarrollo de diabetes de tipo 1.

En relación con la actividad inmunomoduladora de la vitamina D, se han abierto nuevas líneas de in-

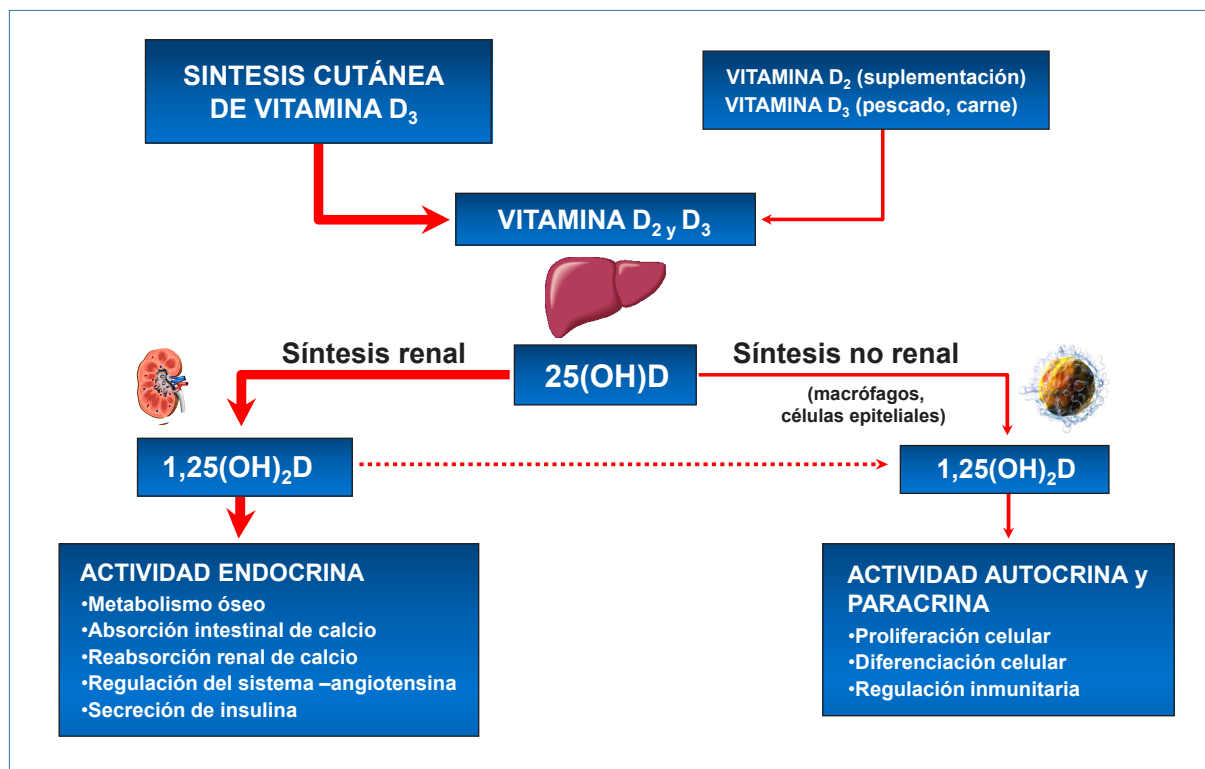


Figura 1. Actividad endocrina y autocrina del metabolito activo de la vitamina D: calcitriol [1,25(OH)₂D].

investigación relacionadas con la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas, tanto en poblaciones pediátricas como adultas. La vitamina D estimula la diferenciación de monocitos y macrófagos, de las células presentadoras de antígenos, de las células dendríticas y de los linfocitos. Promueve el desarrollo de linfocitos T supresores y disminuye la actividad de los linfocitos T inflamatorios, favoreciendo la tolerancia inmunológica. Un metaanálisis de base observacional ha puesto de relieve la reducción del riesgo de presentar tuberculosis activa en las personas con niveles más elevados de 25(OH)D respecto a las personas con niveles bajos de esta vitamina, y también se ha observado una mayor incidencia de infecciones respiratorias y de bacteriemias en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos con niveles de 25(OH)D inferiores a 10 ng/mL. Estos efectos beneficiosos podrían estar mediados por el papel que tiene la vitamina D en la regulación de la respuesta inmunitaria al actuar como si se tratase realmente de una citocina capaz de interactuar con las células inmunitarias, modulando y facilitando la respuesta inmunitaria, y promoviendo la producción de catelicidinas y de otras citocinas de potente capacidad bactericida por los macrófagos. Sería interesante plantear el debate de si en niños con infecciones de repetición, al entrar en la guardería, se debería recomendar el estudio de las concentraciones de 25(OH)D o bien indicar un suplemento preventivo durante los meses de invierno, época relacionada con un índice

superior de patología infecciosa respiratoria, que ha sido relacionada por algunos autores con un hipotético descenso de los niveles de vitamina D.

Estos datos de gran relevancia científica han determinado que se considere el déficit de vitamina D como una pandemia y que un objetivo prioritario de salud pública mundial sea conseguir unos niveles de suficiencia en la 25(OH)D^(1,2).

Fuentes de vitamina D

En el ser humano existen dos fuentes de vitamina D: una exógena, a través de la dieta en forma de vitamina D₂ y D₃; y otra endógena, por síntesis cutánea. Su importancia respectiva varía en función de los hábitos alimenticios y de las características climáticas, aunque, en términos generales, los alimentos, sobre todo los vegetales, contienen muy poca vitamina D. Los alimentos más ricos en vitamina D son los huevos, la mantequilla, el hígado, los pescados grasos, como el salmón, la caballa y las sardinas, aunque los aceites extraídos del hígado de algunos pescados (bacalao y rodaballo) contienen una proporción extremadamente elevada. Algunos alimentos, como la leche, el yogur, la margarina y algunos zumos de frutas envasados, se encuentran fortificados con vitamina D. Estas circunstancias determinan que la principal fuente de obtención de vitamina D del organismo sea a

través de su síntesis cutánea. Para la mayoría de la población, el 90-95% de los depósitos corporales de vitamina D dependen de la síntesis cutánea por la exposición solar.

Fotobiogenia

La fotobiogenia es el proceso por el cual se obtiene vitamina D₃ a partir de la transformación del 7-desidrocolesterol, un metabolito del colesterol de síntesis hepática que es exportado a la piel. En virtud de este proceso, la síntesis de vitamina D₃ es efectiva mediante una exposición suficiente a la luz solar o a la radiación ultravioleta B (hasta 18 UI/cm² en tres horas), en un proceso que transcurre en dos etapas y que se describe a continuación.

La primera etapa de la síntesis endógena de vitamina D₃ se produce en los estratos profundos de la epidermis y consiste en la fotoconversión del 7-desidrocolesterol en provitamina D o precalciferol. En este proceso, por acción de la radiación ultravioleta solar (RxUV) (longitud de onda entre 290 y 315 nm), se produce la rotura del anillo B del 7-desidrocolesterol en su enlace 9-10. En una segunda fase se produce una isomerización química dependiente de la temperatura corporal, de forma que la provitamina D se transforma lenta y progresivamente en vitamina D₃ a nivel de la membrana plasmática de los queratinocitos en un proceso que dura varios días. La vitamina D₃ posee una alta afinidad para la proteína transportadora de vitamina D, mientras que su producto intermediario, la provitamina D₃, tiene menor afinidad y permanece en la piel. Finalmente, la vitamina D producida en la epidermis alcanza la red capilar cutánea desde donde es transportada al hígado, unida a su proteína transportadora, para iniciar su transformación metabólica.

La síntesis de vitamina D en la epidermis depende, fundamentalmente, de la pigmentación cutánea, de la calidad e intensidad de la RxUV presente en la luz solar, de la superficie de la piel expuesta, del tiempo de exposición, de la localización geográfica en la que se encuentra el sujeto y del ángulo de incidencia de la radiación solar sobre la piel, de forma que, en latitudes por encima de 40° de latitud al norte y al sur del ecuador, esta síntesis de vitamina D va a ser muy escasa durante los meses invernales.

Las personas de piel más oscura y, por tanto, con mayor contenido de melanina requieren exposiciones más prolongadas al sol para sintetizar la misma cantidad de colecalciferol. Esto se debe a la capacidad de la melanina de absorber los fotones solares. Del mismo modo, las cremas con protección solar absorben las radiaciones antes de que éstas penetren en la piel. Las cremas protectoras con un filtro superior a 8 reducen la capacidad de la piel

para producir vitamina D en un 95%, y las que tienen un factor de protección de 15 reducen su capacidad en más del 98%. La exposición prolongada o en grandes zonas del organismo no determina la producción en exceso de colecalciferol a niveles capaces de causar intoxicación. Esto se debe a que, durante la exposición solar, parte de la provitamina D₃ se isomeriza a través de un mecanismo de autorregulación a varios fotoproductos biológicamente inertes: el lumisterol y el taquisterol.

La exposición de la piel a la RxUV se mide por la dosis eritematosa mínima, que es la cantidad de exposición a la RxUV que provocará un eritema mínimo (enrojecimiento ligero) de la piel. Se estima que la exposición de todo el cuerpo a una dosis eritematosa mínima produce la liberación de 10.000 a 20.000 UI de vitamina D a la circulación en 24 horas. La exposición del 40% del cuerpo a un cuarto de la dosis eritematosa mínima dará lugar a la generación de aproximadamente 1.000 UI de vitamina D/día, la cantidad mínima de síntesis de vitamina D necesaria para mantener las concentraciones en el rango de la normalidad.

A pesar de los beneficios conocidos de la exposición solar sobre los depósitos corporales de vitamina D, en la actualidad, los dermatólogos recomiendan prudencia a la hora de tomar el sol por el riesgo de cáncer de piel y de envejecimiento precoz. Sin embargo, se sabe que, si la exposición solar causa un ligero eritema, e inmediatamente después se aplica una crema de protección solar, el riesgo para la piel es mínimo.

Aporte nutricional de vitamina D

En condiciones normales, el 60-90% del calciferol de origen dietético se absorbe en el intestino delgado a través de un mecanismo similar al que regula la absorción del colesterol y otros esteroides liposolubles, y es necesaria la presencia de ácidos biliares para que se produzcan las correspondientes micelas. Como consecuencia, la inhibición de la absorción de grasas y la existencia de esteatorrea o de insuficiencia pancreática dan lugar a una disminución efectiva de la absorción de la vitamina D.

Después de la absorción intestinal, que es relativamente rápida, la práctica totalidad de la vitamina D circula por los vasos linfáticos en la fracción quilomión, aunque una porción mínima se encuentra esterificada por ácidos grasos saturados o monoinsaturados. En la sangre circula unida a una glucoproteína transportadora específica, la transcalfiferina o proteína de unión a la vitamina D (DBP), sintetizada en el hígado y estructuralmente formada por una única cadena polipeptídica de peso molecular de 52.000 Da (α -globulina), que posee la capacidad de trans-

portar todos los metabolitos de la vitamina D, pero con una afinidad preferencial para las formas 25-hidroxiladas. Se puede considerar que, además de proporcionar un sistema de transporte para la vitamina D, la DBP constituye la principal forma de almacenamiento y depósito de la 25(OH)D.

En el año 2010, el *Food and Nutrition Board* del Instituto de Medicina de la Academia de Ciencias Médicas Americana hizo pública una extensa guía actualizada sobre las necesidades nutricionales de vitamina D en las distintas etapas de la vida. La ingesta media estimada para la vitamina D se fija en 400 UI (1 µg = 40 UI) para toda la población y el aporte estimado para cubrir dichas necesidades se ha incrementado a una dosis de 600 UI para el rango de 1 a 18 años, manteniendo las 400 UI para el primer año de vida. El Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría, en una reciente publicación, refrenda dichas recomendaciones. No debe confundirse el concepto de aporte dietético recomendado con la idea de que dicha cantidad debe ser aportada de manera sistemática en modo de suplemento^(3,4).

Metabolismo intermediario de la vitamina D

Como se ha comentado previamente, la vitamina D es inactiva biológicamente y precisa su transformación en metabolitos activos para ejercer sus acciones fisiológicas. Este metabolismo intermediario se produce tanto en la vitamina D₂ como en la D₃, por lo que, cuando hagamos referencia al término metabolitos de la vitamina D de aquí en adelante, nos referiremos indistintamente a los metabolitos de ambos calciferoles.

La vitamina D absorbida a nivel intestinal o sintetizada en la piel se transporta al hígado, donde sufre una primera hidroxilación en el carbono 25 por la enzima vitamina D-25 hidroxilasa, que forma parte de un sistema enzimático dependiente del citocromo P-450 (CYP2R1) presente en las mitocondrias y microsomas hepáticos para obtener la 25(OH)D, que es la forma circulante más abundante de la vitamina D. Sus concentraciones medias en sangre son de 20-50 ng/mL, y su vida media es de aproximadamente 15 días. Se estima que su *pool* circulante se encuentra en equilibrio dinámico con las reservas de 25(OH)D en el músculo y el tejido adiposo, por lo que su concentración en sangre puede considerarse como un índice fidedigno del estado de las reservas de vitamina en el organismo.

Se ha podido comprobar que aproximadamente un 30% de la vitamina D radiomarcada administrada por vía endovenosa a ratas deficitarias en vitamina D es rápidamente captada por el hígado para ser hidroxilada y liberada al cabo de varias horas como

metabolito 25(OH)D a la circulación, y que, a las 48 horas de su administración, la práctica totalidad de la vitamina D administrada ha sido metabolizada. En estados no carenciales de vitamina D, el porcentaje de conversión a 25(OH)D es bajo, y se distribuye una importante proporción de vitamina D (cerca de un 50%) en el compartimento graso y muscular del organismo, que, como hemos comentado, actuaría como tejido de depósito y de almacenamiento de la vitamina D. Consecuentemente, cuando la vitamina D es ingerida en cantidades excesivas, la mayor parte es fijada en los depósitos grasos.

La 25(OH)D carece de actividad biológica y ha de ser transportada al riñón, donde se obtienen los metabolitos activos: el calcitriol [1α,25(OH)₂ vitamina D (1,25(OH)₂D)] y la 24,25 dihidroxivitamina D [24,25(OH)₂D] por la acción respectiva de las enzima 25(OH)-vitamina D 1α-hidroxilasa, una enzima dependiente del citocromo P450 (CYP27B1), y de la vitamina D 24-hidroxilasa, otra enzima del citocromo P450 (CYP24A1), que se encuentran localizadas fundamentalmente en las mitocondrias de las células del túbulo contorneado proximal. Tanto la 25(OH)D como la DBP se filtran por el glomérulo y se reabsorben en el túbulo proximal por receptores multiligando de tipo megalina, que son miembros de la familia de los receptores de lipoproteínas de baja densidad. Estos receptores median la captación e internalización del complejo 25(OH)D-DBP dentro de las células del túbulo y su posterior hidroxilación a 1,25(OH)₂D. En el hombre, la 24,25(OH)₂D es el metabolito dihidroxilado más abundante, con una concentración sérica de 1 a 5 ng/mL, mientras que la 1,25(OH)₂D presenta unos niveles mucho menores, que oscilan entre 20 y 50 pg/mL. La vida media de ambos es de unas 15 horas (Fig. 2). Aunque no existe un acuerdo unánime, parece deseable que los niveles de 25(OH)D estén comprendidos entre 30 y 50 ng/mL, ya que, en este rango, la hormona paratiroidea (PTH) es normal y se optimiza la absorción intestinal del calcio. De todas formas, recientemente, la Academia Nacional de las Ciencias de Estados Unidos se ha pronunciado al respecto y considera razonable situar el umbral de suficiencia en 25(OH)D en plasma para toda la población a 20 ng/mL, con una salvedad para los lactantes (suficiencia: valores entre 16 y 20 ng/mL)^(5,6).

Regulación de la síntesis de 1,25(OH)₂D

Numerosos factores regulan la síntesis de calcitriol, y los más importantes son los depósitos de vitamina D, la PTH, y los niveles de calcemia y de fosforemia.

Los estados deficitarios de vitamina D o la hipocalcemia producen un incremento de la PTH, que actúa, por un lado, incrementando la actividad 1α-hidroxilasa renal y, por tanto, la síntesis de calci-

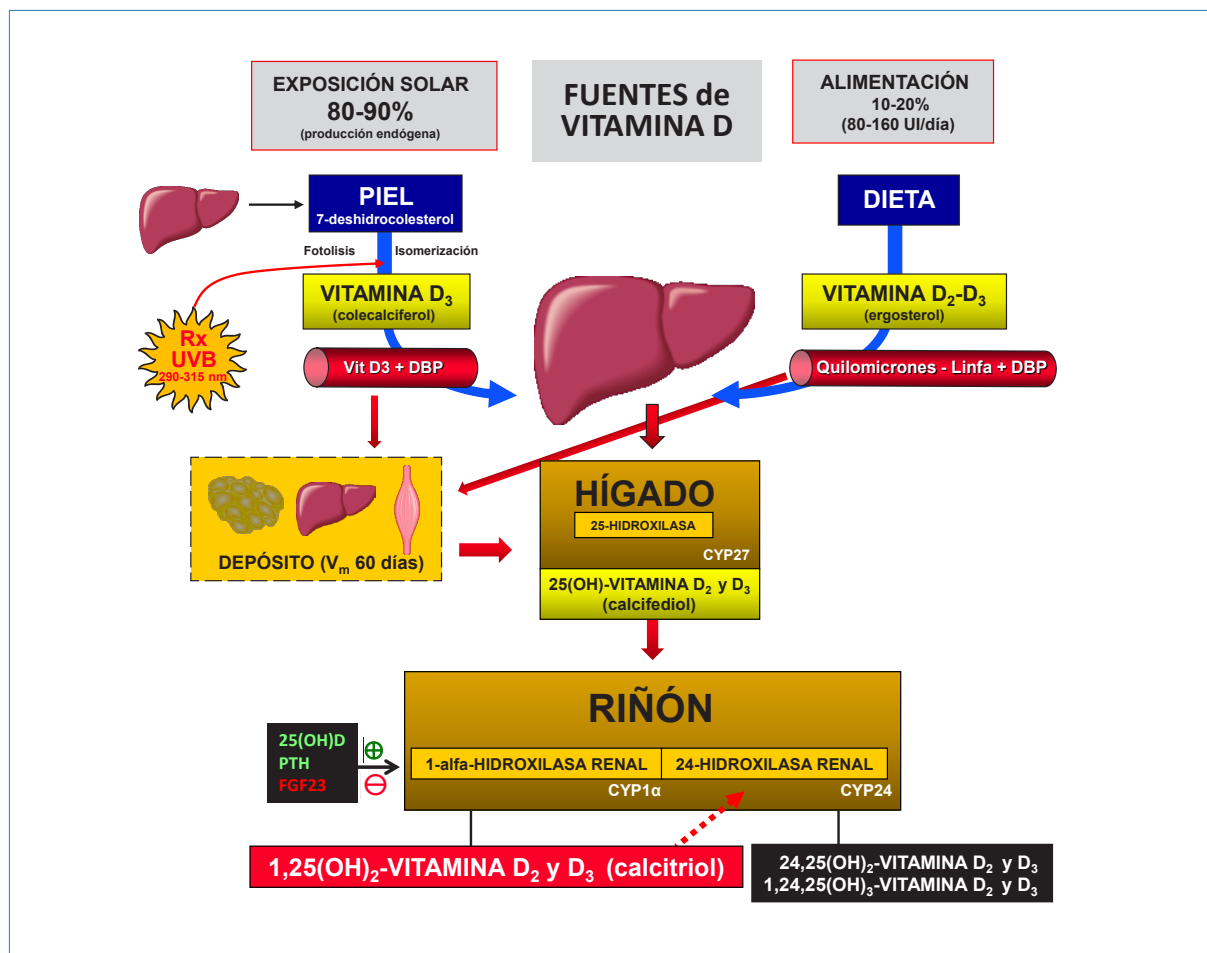


Figura 2. Metabolismo intermediario de la vitamina D.

trio; y, por otro, inhibiendo la actividad 24-hidroxilasa y la producción de $24,25(\text{OH})_2\text{D}$. Ambos mecanismos constituyen un sistema de autorregulación de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ que evita su acumulación excesiva. Por el contrario, cuando el nivel de vitamina D es adecuado, los niveles de PTH son bajos y la propia vitamina D inhibe la actividad 1-hidroxilasa, lo que tiende a reducir los niveles de calcitriol. Además, el calcitriol induce la actividad del enzima vitamina D 24-hidroxilasa, que produce simultáneamente su inactivación a 1α - $24,25(\text{OH})_3$ -vitamina D y el incremento de $24,25(\text{OH})_2\text{D}$.

La concentración de fósforo en sangre actúa, asimismo, a este nivel, pero de forma directa, sin intervención de la PTH. La hipofosfatemia incrementa la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, y la hiperfosfatemia, la síntesis de $24,25(\text{OH})_2\text{D}$. Algunos autores han sugerido que el efecto promotor de la PTH sobre la actividad 1 α -hidroxilasa se ejerce precisamente a través de la disminución de la fosforemia que ocasiona la hormona. Otros factores, como el pH sanguíneo y ciertas hormonas (hormona de crecimiento, IGF-I, estrógenos, prolactina e insulina), podrían influir directa o indirectamente en la actividad

1 α -hidroxilasa renal incrementando la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Recientemente, se ha puesto de manifiesto que el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), una hormona con actividad hiperfosfatúrica y sintetizada por el osteocito, inhibe la síntesis de la actividad 1 α -hidroxilasa renal y estimula la síntesis de la 24 hidroxilasa, de forma que estos dos mecanismos inducen la disminución de las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ con un retrocontrol positivo de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sobre la síntesis de FGF23 por el osteocito.

Catabolismo

El $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tiene una vida media corta, de 4-6 horas, y es metabolizado en sus tejidos diana (hueso e intestino), así como en el hígado y en el riñón, a ácido calcitrico, una sustancia hidrosoluble y biológicamente inerte que es excretada con la bilis, aunque una cantidad muy pequeña puede ser excretada por la orina (menos del 5%). En la bilis, sólo el 2-3% de la vitamina D está en forma de colecalfiferol o calcitriol, y son predominantes una serie de metabolitos hidroxilados y polares, y sus conjuga-

dos con ácido glucurónico. El primer paso en este proceso es la hidroxilación en el carbono 24, tanto del 25(OH)D como del 1,25(OH)₂D, por la enzima 24 hidroxilasa, cuya expresión es estimulada por el 1,25(OH)₂D, y éste es uno de los mecanismos por los que el organismo ajusta las concentraciones de calcitriol a sus necesidades.

Una vez ejercida su acción, la vitamina D se inactiva en el hígado mediante una glucuronidación o sulfoconjugación. Prácticamente en su totalidad se elimina por vía biliar, aunque una fracción de estos metabolitos puede ser reabsorbida en el intestino y retornada al hígado mediante la circulación enterohepática. Esto contribuye a prolongar la presencia de metabolitos inactivos en el organismo, aunque no ejerzan actividad biológica significativa. La inactivación de la vitamina D y de sus metabolitos se encuentra bajo la dependencia de un sistema enzimático de esterificación presente en las microsomas de la célula hepática. Algunos factores, entre ellos los antiepilépticos, los barbitúricos y las fenilhidantoínas, activan los sistemas responsables de esta degradación, de forma que el uso prolongado de anticonvulsivantes puede asociarse con el desarrollo de deficiencia de vitamina D^(5,6).

Mecanismo de acción de la vitamina D

El metabolito 1,25(OH)₂D posee las características típicas de una hormona esteroidea: la secreta un órgano endocrino (riñón) y es transportada a los tejidos diana (intestino, hueso y riñón), donde se une a receptores específicos e induce síntesis proteica, ejecutando la acción fisiológica de la hormona. La liposolubilidad del calcitriol libre facilita su paso a través de las membranas celulares al interior del citoplasma y de aquí al núcleo, donde precisa, para ejercer sus acciones biológicas, la unión, en primer lugar, a un receptor específico de alta afinidad y especificidad (VDR) que pertenece a la superfamilia de receptores nucleares de clase II esteroideos/tiroideos. El VDR libre está en equilibrio entre el citoplasma y el núcleo. La unión efectiva del calcitriol al dominio específico del VDR determina su fosforilación y posterior translocación del complejo calcitriol-VDR al núcleo de la célula, donde se va a unir a otra proteína, el receptor X del ácido retinoico (RXR), formando un heterodímero. El complejo calcitriol-VDR-RXR se une a elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE), regulando finalmente la transcripción génica. Debe tenerse presente que este receptor presenta una afinidad 1.000 veces mayor para la 1,25(OH)₂D que para la 25(OH)D. Ciertas acciones de la 1,25(OH)₂D podrían efectuarse directamente a través de una modificación rápida de los fosfolípidos de membrana y el flujo de iones de calcio *trans* e intracelulares que conducen a la síntesis de segundos mensajeros.

Efectos biológicos de la vitamina D

Los precursores de vitamina D (colecalfiferol y ergocalciferol) no poseen por sí mismos, en dosis fisiológicas, actividad biológica. De forma similar, a las formas principales circulantes de la hormona 25(OH)D no se les conoce una actividad específica. Estas últimas moléculas y los metabolitos precursores de vitamina D, como hemos comentado previamente, son consideradas las principales formas de almacenamiento y depósito de vitamina D en el organismo y precisan su conversión a 1,25(OH)₂D para ejercer sus efectos biológicos sobre sus tres órganos diana tradicionales: el intestino, el hueso y el riñón. Se han aislado y caracterizado aproximadamente 30 metabolitos de la vitamina D. La mayor parte de estos metabolitos posee una mínima actividad biológica y se consideran productos de degradación.

Acciones clásicas de la vitamina D. Homeostasis mineral

La vitamina D participa de manera activa en el mantenimiento de las concentraciones sanguíneas de calcio y fósforo al facilitar, por un lado, la absorción intestinal y la reabsorción tubular renal del calcio y del fósforo; y, por otro, estimulando la resorción ósea. No obstante, el calcitriol tiene efectos directos sobre el hueso que afectan tanto a la formación como a la resorción ósea (véase más adelante).

Efectos de la vitamina D en el intestino

El 1,25(OH)₂D incrementa la absorción de calcio y fósforo procedentes de la dieta, adaptando este proceso a las fluctuaciones de su aporte alimentario. Incrementa los niveles intracelulares de proteína transportadora de calcio (calbindina), y la expresión de canales selectivos para el calcio (TRPV5 y TRPV6) en la membrana luminal del enterocito y de transportadores de calcio (PMCA1b y NCX1) en la membrana basolateral del enterocito. Estos efectos son máximos a las 20 horas de la administración de calciferol, y entre dos y cuatro horas más tarde de la administración de calcitriol. El 1,25(OH)₂D incrementa el transporte activo tanto del calcio como del fósforo, y es de mayor importancia para el primero. El transporte transcelular se produce principalmente en el duodeno y en la porción proximal del yeyuno. Ni la PTH ni la calcitonina ejercen efectos directos sobre la absorción intestinal de calcio.

Efectos de la vitamina D en el tejido óseo

La 1,25(OH)₂D es una hormona esencial en el desarrollo, el crecimiento y la mineralización del tejido

óseo, y en la actividad de remodelado óseo. Promueve la diferenciación de los osteoblastos y la producción de proteínas de la matriz ósea que facilitan el depósito de las sales minerales, como la osteocalcina y la osteopontina, y también, actuando sobre los osteoblastos, induce la producción de citocinas y de diversos factores de crecimiento que estimulan la diferenciación y la actividad de los osteoclastos, contribuyendo de este modo al mantenimiento de los niveles plasmáticos de calcio y fósforo en el líquido extracelular. Sus mecanismos reguladores no son completamente conocidos, aunque diversos estudios de base experimental ponen de manifiesto que posiblemente el papel principal de la vitamina D en el tejido óseo sea el de proveer los minerales necesarios para promover la mineralización del tejido osteoide.

Por otro lado, se ha podido comprobar que tanto la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ como la $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ intervienen regulando, junto con el IGF-I, las actividades de proliferación y la diferenciación de los condrocitos de la placa de crecimiento epifisario, contribuyendo de este modo al crecimiento longitudinal del tejido óseo.

Efectos de la vitamina D en el riñón

En el riñón, el calcitriol, además de regular su propia síntesis, incrementa la eficiencia de la reabsorción de calcio y fósforo en el túbulo distal a través de la expresión y regulación de transportadores de calcio (calbindina $\text{D}_{28\text{k}}$ y calbindina $\text{D}_{9\text{k}}$), y de canales epiteliales de calcio (TRPV5 y TRPV6).

Efectos de la vitamina D en las glándulas paratiroides

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, al aumentar la absorción de calcio en el intestino y favorecer la liberación de este elemento en el hueso, incrementa la calcemia e inhibe la síntesis y secreción de PTH.

Efectos de la vitamina D en otros tejidos

Tal como se ha expuesto previamente, el receptor de la vitamina D predomina en el enterocito y en el osteoblasto. Sin embargo, su presencia se ha identificado en casi todas las células del organismo, incluyendo la piel, el músculo, la placenta, el cerebro, el tejido mamario, las gónadas, la tiroides, la hipófisis, las células beta del páncreas, el timo, y los linfocitos T y B. Además, se ha podido comprobar que no sólo el riñón tiene capacidad para expresar la enzima mitocondrial $1\ \alpha$ -hidroxilasa, sino que otros tejidos, como la piel (queratinocitos), el folículo piloso, los ganglios linfáticos (macrófagos), el colon, la glándula mamaria, la médula suprarrenal, el páncreas, el

cerebro y la placenta muestran capacidad para sintetizar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ de forma autocrina o paracrina. Se ha demostrado que interviene en la regulación de la actividad de proliferación y diferenciación celular, y que estimula la secreción de insulina, inhibe la producción de renina, y modula la función de los linfocitos B y T y de los macrófagos, entre otros.

Parece cada vez más evidente la relación entre la hipovitaminosis D y diferentes enfermedades autoinmunitarias, la hipertensión arterial o algunos tipos de cáncer epitelial (próstata, mama, ovario y colon), y la hipótesis para explicar esta relación es que, en situación de hipovitaminosis D, la actividad de la $1\ \alpha$ -hidroxilasa estaría limitada por falta de sustrato. En estudios epidemiológicos se ha observado que el aporte suplementario de vitamina D puede disminuir el riesgo de padecer estas enfermedades y que las concentraciones séricas de vitamina D muestran una correlación inversa con la incidencia, la gravedad o la mortalidad de diferentes tipos de cáncer. Por consiguiente, la vitamina D no sólo es una pieza clave en la regulación de la homeostasis fosfocálcica y del metabolismo óseo, sino que también parece ejercer importantes funciones moduladoras del crecimiento y la diferenciación celular en una amplia variedad de tejidos^(1,5,6).

Métodos para la evaluación de los depósitos de la vitamina D

El mejor método para determinar el estado corporal de la vitamina D consiste en medir la concentración plasmática de $25(\text{OH})\text{D}$. Las concentraciones plasmáticas de $25(\text{OH})\text{D}_2$ y $25(\text{OH})\text{D}_3$ están primariamente determinadas por la exposición al sol y por su aporte alimentario. En las regiones templadas del planeta, las concentraciones medias son de aproximadamente 30 ng/mL (rango: 10-50 ng/mL), aunque deben tenerse en cuenta variaciones estacionales, con concentraciones más altas a final de verano y más bajas a final de invierno. El valor obtenido indica si los depósitos son suficientes, insuficientes o existe intoxicación (Fig. 3). Los valores inferiores a 15 ng/mL son indicativos de un estado deficitario de vitamina D. La vida media de la $25(\text{OH})\text{D}$ es de aproximadamente 2-3 semanas. Aunque no es la hormona activa, la medida de su metabolito activo, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, no se debe utilizar para valorar los depósitos de la vitamina, ya que su vida media es de sólo cuatro horas, circula en sangre con una concentración 1.000 veces menor y, lo que es más importante, está estrechamente regulada. Solamente estaría recomendada su medición a las siguientes situaciones clínicas: hipercalcemia sin explicación, enfermedad granulomatosa, como sarcoidosis o linfoma, sospecha de raquitismo genético, o algunos casos de nefrolitiasis o hipercalcemia.

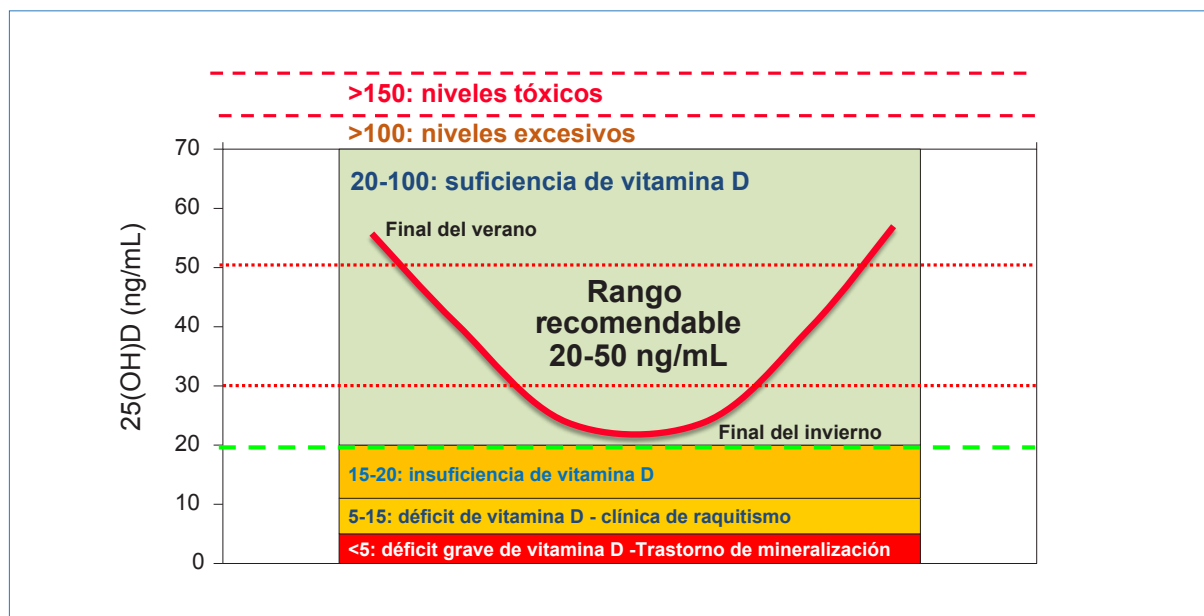


Figura 3. Clasificación del estado de reserva de vitamina D con relación a las concentraciones de 25 hidroxivitamina D [25(OH)D, ng/mL].

Cuando un individuo es deficiente en vitamina D, hay un aumento compensatorio de PTH, el cual estimula la 1-hidroxilasa renal. Como consecuencia, en estados de déficit de vitamina D, las concentraciones plasmáticas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pueden ser normales e incluso ligeramente elevadas. La concentración plasmática óptima de 25(OH)D se considera la que mantiene la PTH en límites normales.

La mayoría de los laboratorios considera valores normales de 25(OH)D los comprendidos entre 20 y 100 ng/mL (50-250 nmol/L). Cifras superiores a 20 ng/mL (50 nmol/L) inducen menor disminución de PTH cuando se administra un suplemento de vitamina D a sujetos sanos. Por dicho motivo, en la actualidad se considera que los depósitos de esta vitamina son suficientes si su concentración plasmática está por encima de este valor. Cuando las concentraciones plasmáticas superan los 100 ng/mL (325 nmol/L), pueden indicar toxicidad cuando se acompañan de alguno de estos signos: hipercalcemia, hipercalciuria, hiperfosfatemia y/o PTH inhibida⁽⁵⁻⁸⁾.

Para evaluar la respuesta al tratamiento, es importante realizar la medición al menos cuatro meses después de haber administrado la dosis recomendada de reemplazo. En caso de administración mensual, la medición no debe realizarse antes de cuatro semanas tras la última dosis.

Las concentraciones de 25(OH)D pueden obtenerse mediante métodos basados en anticuerpos (quimioluminiscentes o inmunoenzimáticos) o mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS), y este último es el método de

referencia. Para ello, el método debe estar calibrado frente al material de referencia *Standard Reference Material 2972*, certificado por el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST). La LC-MS/MS permite la medida de la concentración de 25(OH)D₂ y 25(OH)D₃ por separado. Además, permite cuantificar de forma simultánea otros metabolitos, como 3-epi-25(OH)D o 24,25(OH)2D. Estos metabolitos pueden ser de interés en situaciones concretas: 3-epi-25(OH)D se ha observado en concentraciones elevadas en población pediátrica, especialmente en niños menores de un año, y la *ratio* 24,25(OH)D₂/25(OH)D se ha postulado como mejor predictor del riesgo de fractura ósea que 25(OH)D por sí sola⁽⁷⁾.

A pesar de las claras ventajas que proporciona la LC-MS/MS en cuanto a sensibilidad y especificidad, su uso no está establecido de forma rutinaria en los laboratorios por tratarse de un método poco automatizado y necesitar personal técnico cualificado. Probablemente, en un futuro próximo podremos ver avances en este campo, ya que algunas casas comerciales están empezando a diseñar analizadores de espectrometría de masas totalmente automatizados. Actualmente, debido a la automatización y rapidez de los resultados, la mayoría de los laboratorios utilizan inmunoanálisis certificados por el programa CDC de vitamina D. El programa CDC tiene como objetivo estandarizar y garantizar la calidad de las mediciones de vitamina D. Con esta certificación se acredita que el sesgo medio de los resultados obtenidos con estos procedimientos de medida respecto al método de referencia no supera $\pm 5\%$ y que la imprecisión global es $< 10\%$ ⁽⁸⁾.

La desventaja de los inmunoanálisis es la falta de especificidad de los anticuerpos utilizados, que puede provocar interferencias debido a reactividad cruzada entre metabolitos similares. Las reacciones cruzadas varían en función del procedimiento de medida utilizado, por lo que la calidad del anticuerpo define la calidad del ensayo. Los datos sobre reactividad cruzada de los anticuerpos se pueden consultar en las instrucciones de uso de los reactivos.

La variabilidad de resultados entre métodos de medida no solamente se explica por la diferencia entre los anticuerpos utilizados. Existen otros factores que contribuyen a la variabilidad final de los resultados, como la eficiencia de la disociación de la vitamina D de su proteína transportadora (VDBP). Para que la vitamina D pueda ser cuantificada, esta debe ser separada de su proteína de unión. Si el método no logra liberar adecuadamente la vitamina D de la VDBP, esta puede subestimar las concentraciones reales.

El programa de evaluación de calidad externo de vitamina D distribuye muestras de suero trimestralmente para evaluar el desempeño de los participantes en métodos específicos para la 25(OH)D. Las diferencias entre los numerosos métodos de inmunoanálisis disponibles han ido mejorando con el tiempo, aunque todavía hay variación y sesgo significativo entre algunos de ellos. Los métodos de LC-MS/MS muestran menor sesgo, pero son superados por algunos métodos automatizados en términos de variabilidad del ensayo⁽⁹⁾.

Tipos de vitamina D y análogos de vitamina D activa: presentaciones e indicaciones

Desde un punto de vista teórico, conociendo la fisiopatología de la vitamina D, se pueden considerar varias fuentes principales de la vitamina: síntesis cutánea, alimentos naturales, alimentos funcionales y suplementos farmacológicos, aunque en este artículo nos centraremos exclusivamente en los últimos.

La gama de fármacos que contienen vitamina D en su composición es muy amplia. Existen varias formas de vitamina D comercializadas por la industria farmacéutica:

- Vitamina natural en forma de colecalciferol.
- Derivados hidroxilados en posición 25 (calcifediol).
- Derivados hidroxilados en posición 1 α (calcitriol y alfalcidol).
- El paricalcitol es un análogo sintético agonista del receptor de la vitamina D (VDR) con menor afinidad por los receptores intestinales y mayor selectividad para el VDR en las paratiroides.

Como resultado, reduce los niveles de PTH con probable menor efecto hipercalcemiante e hiperfosforemiante que el calcitriol, y aporta posibles efectos pleiotrópicos beneficiosos en la enfermedad renal crónica avanzada. De uso prácticamente restringido a esta última situación, no va ser considerado en este capítulo.

La hipocalcemia es uno de los trastornos más frecuentes del metabolismo mineral en la infancia, y el raquitismo carencial por deficiencia de vitamina D es su causa más prevalente. Los defectos del receptor-sensor del calcio, los trastornos por inactivación de la vía de señalización del PTH/péptido relacionado con la hormona paratiroidea (pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas) y los errores congénitos de la síntesis de vitamina D son otras causas menos frecuentes en las que también puede estar indicado el empleo terapéutico de la vitamina D⁽¹⁰⁻¹³⁾. La forma de presentación clínica de estos trastornos es muy amplia, e incluye desde formas asintomáticas a crisis graves de tetania, por lo que la indicación terapéutica de la forma específica de la vitamina D puede variar en función de la gravedad, de la rapidez con que se instaura y de su causa subyacente. Finalmente, los pacientes con una enfermedad orgánica subyacente crónica o con riesgo aumentado de déficit de absorción de calcio o de producción de vitamina D, como insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trastornos de absorción intestinal (fibrosis quística, celiacía, enfermedad inflamatoria intestinal), desnutrición, enfermedad endocrinológica o metabólica y obesidad, y en tratamientos crónicos con anticonvulsivantes o corticoides precisan monitorización de las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D y de PTH, y de la densidad mineral ósea; y, según sus niveles, se debe corregir el déficit o incrementar las dosis de vitamina D profilácticas⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

En la [tabla 1](#) se señalan únicamente los preparados de vitamina D y sus derivados comercializados en España, como vitamina D sola, y, en la [tabla 2](#), la asociada al calcio. El resto de las presentaciones que contienen la vitamina asociada a otras vitaminas y minerales no se especifican, por ser muchos los preparados. El contenido de vitamina D cuando se asocia a otras vitaminas y minerales oscila entre 100 y 1.200 UI/unidad de fármaco⁽¹⁸⁾.

La actividad biológica y la farmacológica de otros metabolitos de la vitamina D y análogos son objeto de estudio en la actualidad, en particular los que tienen menor actividad hipercalcémica que la 1,25(OH)₂D. Entre ellos, la 24,25(OH)₂D, que, junto con la 1,25(OH)₂D, puede mejorar la mineralización del tejido óseo, el 22-oxacalcitriol, que parece poseer un efecto específico inhibitorio de la secreción de PTH, y otros análogos sintéticos que parecen intervenir regulando la actividad de multiplicación y di-

Tabla 1. Especialidades farmacéuticas de la vitamina D y de sus análogos.

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS	PRESENTACIONES	VÍA
Colecalciferol (vitamina D₃)		
Aldexina®	Cápsulas duras 25.000 UI	p.o.
Aldexina®	Cápsulas duras 50.000 UI	p.o.
Benferol®	Cápsulas blandas (mensual) 25.000 UI	p.o.
Benferol®	Cápsulas blandas (choque) 50.000 UI	p.o.
Colecalciferol Alter®	Cápsulas duras 25.000 UI	p.o.
Colecalciferol Alter®	Cápsulas duras 50.000 UI	p.o.
Colecalciferol Normon®	Gotas orales en solución 10.000 UI/mL	p.o.
Colecalciferol Rovi®	Comprimidos recubiertos 30.000 UI	p.o.
Colecalciferol Teva®	Cápsulas blandas 25.000 UI	p.o.
Dekristolan®	Cápsulas blandas 20.000 UI	p.o.
Delcrin®	Gotas orales en solución 10.000 UI/mL	p.o.
Delcrin®	Solución oral 25.000 UI/2,5 mL	p.o.
Deltius®	Gotas orales en solución 10.000 UI/mL	p.o.
Deltius®	Solución oral 25.000 UI/2,5 mL	p.o.
Deltius®	Solución oral 50.000 UI/2,5 mL	p.o.
Deltius®	Cápsulas duras 25.000 UI	p.o.
Deltius®	Cápsulas duras 50.000 UI	p.o.
Devik®	Gotas orales en solución 10.000 UI/mL	p.o.
Devik®	Solución oral en sobre 25.000 UI/2,5 mL	p.o.
Devik®	Solución oral en sobre 50.000 UI/5 mL	p.o.
Disbron®	Cápsulas blandas 25.000 UI	p.o.
Lundeos®	Cápsulas blandas 1.000 UI	p.o.
Lundeos®	Cápsulas blandas 20.000 UI	p.o.
Thorens®	Gotas orales en solución 10.000 UI/mL	p.o.
Thorens®	Solución oral 25.000 UI/2,5 mL	p.o.
Thorens®	Cápsulas duras 25.000 UI	p.o.
Videsil®	Solución oral 25.000 UI/1 mL	p.o.
Videsil®	Solución oral 50.000 UI/1 mL	p.o.
Vitamina D3 B.O.N®	Ampollas de 200.000 UI/1 mL*	i.m., p.o.
Vitamina D3 Farmasierra®	Comprimidos 1.000 UI	p.o.
Vitamina D3 Farmasierra®	Comprimidos 10.000 UI	p.o.
Vitamina D3 Farmasierra®	Comprimidos 50.000 UI	p.o.
Vitamina D3 Kabi®	Gotas orales en solución 14.400 UI/mL	p.o.
Vitamina D3 Kern®	Gotas orales en solución 2.000 UI/mL	p.o.
Vitamina D3 NM®	Cápsulas blandas 25.000 UI	p.o.
Calcifediol [25(OH)D₃]		
Hidroferol®	Gotas orales en solución 0,1 mg/mL	p.o.
Hidroferol®	Solución oral 0,266 mg	p.o.
Hidroferol®	Cápsulas blandas 0,266 mg	p.o.
Hidroferol®	Solución oral (Choque) 3 mg	p.o.
Calcitriol [1α,25(OH)₂D₃]		
Calcitriol Kern Pharma®	Solución inyectable 1 μ g/mL	i.v.
Rocaltrol®	Cápsulas blandas 0,25 μ g	p.o.
Rocaltrol®	Cápsulas blandas 0,5 μ g	p.o.
Alfacalcidol [1α(OH)D₃]		
Etalpa®	Solución inyectable 2 μ g/1 mL	i.v.
Etalpa®	Solución inyectable 1 μ g/0,5 mL	i.v.
Etalpa®	Gotas orales en solución 2 μ g/mL (frasco 10 mL)	p.o.
Paricalcitol		
Paricalcitol Accord®	Solución inyectable 2 μ g/mL	i.v.
Paricalcitol Accord®	Solución inyectable 5 μ g/mL	i.v.
Paricalcitol Accordpharma®	Solución inyectable 2 μ g	i.v.
Paricalcitol Accordpharma®	Solución inyectable 5 μ g	i.v.
Paricalcitol Altan®	Solución inyectable 2 μ g/mL	i.v.
Paricalcitol Altan®	Solución inyectable 5 μ g/mL	i.v.
Paricalcitol Aurovitas Spain®	Cápsulas blandas 1 μ g	p.o.
Paricalcitol Cinfa®	Cápsulas blandas 1 μ g	p.o.
Paricalcitol Normon®	Cápsulas blandas 1 μ g	p.o.
Paricalcitol Normon®	Solución inyectable 2 μ g/mL	i.v.
Paricalcitol Normon®	Solución inyectable 5 μ g/mL	i.v.
Paricalcitol Stada®	Cápsulas blandas 1 μ g	p.o.
Paricalcitol Sun®	Solución inyectable 2 μ g/mL	i.v.
Paricalcitol Sun®	Solución inyectable 5 μ g/mL	i.v.
Paricalcitol Teva®	Cápsulas blandas 1 μ g	p.o.
Pleopar®	Cápsulas blandas 1 μ g	p.o.
Zemplar®	Cápsulas blandas 1 μ g	p.o.
Zemplar®	Solución inyectable 5 μ g/mL	i.v.

Equivalencias: 1 μ g de coilecalciferol = 40 UI de vitamina D; 1 gota = 66 UI; 1 μ g de calcifediol = 60 UI de vitamina D; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenosa; p.o.: oral; * Medicamento extranjero.

Tabla 2. Especialidades farmacéuticas de sales de calcio + vitamina D₃ (colecalfiferol).

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS	PRESENTACIONES	mg de sal	mg de calcio	mEq de calcio	UI de vitamina D ₃
Calcio pidolato/vitamina D₃					
Osvical D®	Granulado efervescente 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Calcio carbonato/vitamina D₃					
Adiaval®	Comprimidos masticables 1.000 mg/880 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	880 UI
Bonesil D Flas®	Comprimidos bucodispersables 1.500 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Cadelius D®	Comprimidos bucodispersables 600 mg/1.000 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	1.000 UI
Cadelius D®	Comprimidos bucodispersables 600 mg/2.000 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	2.000 UI
Calcial D®	Comprimidos masticables 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Calcio D Isdin®	Comprimidos masticables 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Calcio/Vitamina D3 Aristo®	Comprimidos masticables 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Calcio/Vitamina D3 Kern®	Comprimidos masticables 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Calcio/Vitamina D3 Rovi®	Comprimidos efervescentes 1.000 mg/880 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	880 UI
Calcio/Vitamina D3 Rovi®	Comprimidos masticables 500 mg/1.000 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	1.000 UI
Calcio/Vitamina D3 Sandoz®	Comprimidos masticables 1.000 mg/880 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	880 UI
Calciumosteo D®	Comprimidos efervescentes 1.000 mg/880 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	880 UI
Caldeos®	Comprimidos masticables 1.000 mg/880 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	880 UI
Calodis®	Comprimidos efervescentes 1.000 mg/880 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	880 UI
Carbocal D®	Comprimidos 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Carbocal D®	Comprimidos masticables 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Carbocal D®	Comprimidos masticables (sabor naranja) 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Cimascal D Forte®	Comprimidos masticables 1.500 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Demilos®	Comprimidos bucodispersables 600 mg/1.000 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	1.000 UI
Demilos®	Comprimidos bucodispersables 600 mg/2.000 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	2.000 UI
Disnal®	Comprimidos masticables 1.500 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Ideos®	Comprimidos masticables 500 mg/400 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	400 UI
Ideos forte®	Comprimidos masticables 500 mg/1.000 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	1.000 UI
Ideos unidia®	Granulado efervescente 1.000 mg/880 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	880 UI
Mastical D®	Comprimidos masticables (sabor naranja) 500 mg/400 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	400 UI
Mastical D®	Comprimidos masticables (sabor fresa) 500 mg/400 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	400 UI
Mastical D®	Comprimidos masticables (sabor fresa) 500 mg/1.000 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	1.000 UI
Mastical D®	Comprimidos masticables 500 mg/800 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	800 UI
Mastical D®	Comprimidos masticables (sabor limón) 500 mg/400 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	400 UI
Mastical D unidia®	Comprimidos masticables 500 mg/1.000 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	1.000 UI
Micaldeos®	Comprimidos masticables 500 mg/1.000 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	1.000 UI
Natecal D®	Comprimidos masticables 1.500 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Natecal D Flas®	Comprimidos bucodispersables 1.500 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Osmille D®	Comprimidos bucodispersables 600 mg/1.000 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	1.000 UI
Ostine®	Comprimidos masticables	1.250 mg	500 mg	25 mEq	400 UI
Veriscal D®	Comprimidos masticables 1.500 mg/400 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	400 UI
Veriscal D Flas®	Comprimidos bucodispersables 1.500 mg/400 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	400 UI

ferenciación celular, y cuya eficacia como tratamiento coadyuvante de los carcinomas de mama, próstata y colon es objeto de evaluación en la actualidad, así como su potencial actividad como agentes inmunodepresores en los pacientes portadores de trasplantes de órganos, y en el tratamiento y la prevención de algunas enfermedades de base autoinmunitaria.

Colecalciferol (vitamina D₃)

Los precursores de la vitamina D (colecalfiferol, ergocalciferol y dihidrotaquisterol) no poseen por sí mismos, y en dosis fisiológicas, actividad biológica. Tradicionalmente, las formulaciones orales de vitamina D₂ y vitamina D₃ se han considerado como equiva-

lentes. Sin embargo, la vitamina D₂ es menos potente y tiene un efecto más corto, por lo que la vitamina D₃ es la de elección. En nuestro país no está comercializado ningún medicamento con vitamina D₂. Estos compuestos precisan su conversión en metabolitos activos, y en especial a 1,25(OH)₂D, para ejercer sus efectos biológicos en los tejidos diana⁽⁶⁾.

Uso clínico

Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D y de la osteoporosis. El colecalciferol es la forma preferida de suplementación con vitamina D a cualquier edad. A partir de la edad de 11 años de edad, si no se logra un buen aumento en las concentraciones séricas de vitamina D con colecalciferol, se puede utilizar el calcifediol (véase a continuación), controlándose la dosis sérica de vitamina D entre 6 y 8 días después de iniciar la suplementación⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Dosis y pautas de administración

Para los niños con una posible deficiencia de vitamina D, y cuando existe riesgo de raquitismo por falta de ingesta de vitamina D, se aconseja la suplementación (400 UI/día de 0 a 12 meses y de 600 UI/día en los mayores de 12 meses) en los siguientes grupos de riesgo:

- Recién nacidos prematuros.

- Lactantes que tomen exclusivamente pecho.
- Lactantes con fórmula que no ingieran suficiente cantidad de fórmula.
- Etnias con pigmentación oscura de la piel.
- Ingresos prolongados en centros sin exposición solar.
- Familias de cultura dietética o estilos de vida que puedan conllevar riesgo nutricional general.

Es de destacar que, al iniciar el tratamiento de una deficiencia significativa de vitamina D, por ejemplo, 25(OH)D inferior a 10-15 ng/mL y una PTH elevada, es aconsejable asegurar una ingesta adecuada de calcio, ya que la repleción puede precipitar el síndrome del hueso hambriento, un estado de hipocalcemia grave que es debido a la rápida mineralización de grandes cantidades de osteoide no mineralizado. Por este motivo, es aconsejable asegurarse de que los pacientes reciban la dosis diaria recomendada de calcio y, frecuentemente, suplementos adicionales con 500-1.000 mg de calcio al día al iniciar la reposición de vitamina D, con dosis más altas si presentan una PTH elevada y/o hipocalcemia.

En la [tabla 3](#) se expone la pauta de tratamiento actual recomendada del raquitismo carencial⁽²²⁻²⁴⁾.

Tabla 3. Tratamiento del raquitismo carencial.

A. Pauta de vitamina D (colecalciferol)			
Edad	Dosis durante tres meses (UI/día)	Dosis única (UI)	Dosis de mantenimiento (UI/día)
<3 meses	2.000	-	400
3-12 meses	2.000	50.000	400
>12 meses-12 años	3.000-6.000	150.000	400
>12 años	6.000	300.000	600

En pacientes con mala adherencia al tratamiento se puede plantear una de las siguientes opciones:

- Administración de un bolo de 100.000 UI/cada tres semanas de colecalciferol (tres o cuatro ciclos).
- Dosis masiva de una única inyección por vía intramuscular de 50.000 UI en niños mayores de 3 meses y de 300.000 UI en mayores de 12 años.

B. Aporte de calcio:

- Fase inicial (1-2 semanas): 30-75 mg/kg/día por vía oral de calcio elemento en tres dosis hasta la normalización de la calciuria y la fosfatasa alcalina sérica.
- Mantenimiento: dieta equilibrada; ingesta mínima de 500 mg de calcio/día.
- En situaciones de hipocalcemia grave y/o tetania:
 - » Dosis de choque: Gluconato cálcico 10% 100-200 mg/kg/dosis hasta un máximo 2 g por dosis. Diluido a la mitad con suero glucosado al 5%. Se administra en perfusión intravenosa lenta (10 minutos) con monitorización cardíaca. Puede repetirse a las 6h.
 - » Una vez que el paciente está estabilizado, se recomienda una perfusión continua de gluconato cálcico 10% a una velocidad inicial de 8-13 mg gluconato cálcico/kg/h en suero glucosado al 5% (y ajustar según calcemia). En neonatos, la infusión se puede iniciar a 17-33 mg/kg/h.

Nota: 10 mL de gluconato cálcico al 10% (1 ampolla) = 4,6 mEq Ca = 2,25 mmol Ca = 92,2 mg Ca = 940 mg gluconato cálcico.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al colecalciferol o alguno de sus excipientes, hipercalcemia, hipercalciuria, cálculos renales, hipervitaminosis D y osteodistrofia renal con hiperfosfatemia.

Precauciones

Debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal. No se deberían administrar dosis diarias superiores a 1.000 UI sin previa indicación médica. La toxicidad por vitamina D se desarrolla con el tiempo y la susceptibilidad varía con las personas. La administración excesiva de vitamina D durante un período largo de tiempo puede causar alteraciones patológicas como consecuencia de la hipercalcemia: calcificación excesiva de los huesos, los riñones, los pulmones e incluso de los tímpanos. Los lactantes que reciben cantidades excesivas de vitamina D pueden manifestar irritabilidad, molestias gastrointestinales y retraso en la progresión del crecimiento. En todos los pacientes que reciben dosis elevadas de vitamina D se deben efectuar determinaciones frecuentes del calcio sérico (al principio semanales y después mensuales). Debe tenerse presente que el colecalciferol puede no ser eficaz en la insuficiencia renal al precisar la alfa-1-hidroxilación renal, ni tampoco en la insuficiencia hepática, al precisar la 25-hidroxilación hepática, por lo que en pacientes con hepatopatía crónica es mejor administrar calcifediol en lugar de colecalciferol. Independientemente del principio activo que contenga el fármaco, es necesario esperar varias semanas para objetivar una mejoría de los depósitos de vitamina D.

Efectos secundarios

Con las dosis habituales no suele producir ninguna reacción adversa. La administración excesiva de vitamina D₃, bien como sobredosis aguda o administrada durante un período largo de tiempo, puede causar toxicidad grave por hipercalcemia, por lo que el tratamiento debería interrumpirse cuando la calcemia supere los 10,6 mg/dL (2,65 mmol/L) o si la calciuria supera los 300 mg/24 horas en adultos o los 4-6 mg/kg/día en niños. También pueden aparecer anorexia, cefaleas, vómitos y diarreas. En estos casos, debe interrumpirse la administración de vitamina D₃, determinar las concentraciones de calcio en sangre y orina cada 12 horas, incrementar la ingesta de agua y evitar la inmovilización. Si las cifras de calcio en sangre siguen siendo elevadas, debe administrarse por vía intravenosa fosfato y solución isotónica, y por vía oral, calcitonina y corticoesteroides. Además, deben recibir dietas pobres en calcio y no exponerse a la luz solar hasta que las concentraciones plasmáticas de calcio se normalicen.

Interacciones farmacológicas

En el caso de tratamiento con glucósidos digitálicos hay riesgo de arritmias cardíacas; con los diuréticos tiazídicos, riesgo de hipercalcemia por disminución de la excreción urinaria de calcio; los anticonvulsivos y barbitúricos pueden reducir el efecto terapéutico de la vitamina D; y, finalmente, los corticoesteroides sistemáticos inhiben la absorción de calcio y su tratamiento prolongado puede contrarrestar el efecto de la vitamina D.

Datos farmacéuticos

En las presentaciones farmacéuticas de solución oleosa, 1 mL contiene aproximadamente 30 gotas y 1 gota equivale a 66 UI de vitamina D; y en las presentaciones con contenido de 10.000 UI/mL, 1 mL equivale a 50 gotas y una 1 gota, a 200 UI.

Calcifediol [25(OH)D₃]

El calcifediol es el metabolito intermedio entre el colecalciferol y el calcitriol. En virtud de sus propiedades hidrofílicas, el calcifediol se absorbe fácilmente a través del sistema venoso portal y, por tanto, aumenta rápidamente las concentraciones circulantes de 25(OH)D₃, aunque su vida media es más corta en comparación con el colecalciferol. A diferencia del colecalciferol, que se almacena principalmente en el tejido adiposo, la 25(OH)D tiende a distribuirse más uniformemente por todo el cuerpo (el 20% en los músculos, el 30% en la circulación, el 35% en la grasa y el 15% en otros lugares). La dosis administrada generalmente conducirá a niveles predecibles de 25(OH)D y a una supresión eficaz de la PTH. En casos de toxicidad, esta forma de vitamina D es más fácil de manejar que el colecalciferol. El calcifediol (disponible en pocos países, entre ellos España) se utiliza con frecuencia por su comodidad (existen presentaciones con dosis altas que permiten administraciones espaciadas)⁽²⁵⁾.

Uso clínico

En pediatría, el calcifediol sólo está indicado en el tratamiento de la deficiencia de vitamina D y el tratamiento del raquitismo en niños menores de 12 años y adolescentes^(26,27).

La posología en población pediátrica (menores de 18 años) para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D es el siguiente:

- Niños menores de 11 años: 1 gota al día (4 µg de calcifediol).

- Niños de 12 a 18 años: 2 gotas al día (8 µg de calcifediol).

En adultos, su empleo está especialmente indicado para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D y para prevenir la deficiencia de vitamina D con riesgos identificados, como en pacientes con síndrome de malabsorción, enfermedad renal crónica, enfermedad mineral ósea, osteodistrofia por anticonvulsivantes e hipoparatiroidismo. También se utiliza para tratar la pérdida ósea (osteoporosis), junto con otros medicamentos en pacientes con deficiencia de vitamina D o con riesgo de deficiencia de vitamina D. Las dosis recomendadas para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D y de la prevención de deficiencia de vitamina D en pacientes con riesgos identificados es de una cápsula una vez al mes o de 266 µg una vez al mes con las soluciones orales. Otras situaciones clínicas que hacen atractivo el uso del calcifediol son la obesidad, la insuficiencia hepática, los pacientes con mutaciones inactivadoras de los genes que codifican CYP2R1 (la principal enzima responsable de la 25-hidroxilación de la vitamina D) o los pacientes que toman medicamentos que podrían influir en la actividad de las enzimas del citocromo, como antirretrovirales o antituberculosos.

Interacciones farmacológicas

El calcifediol puede afectar a la eficacia de otros medicamentos que se tomen al mismo tiempo, y viceversa. Entre otros, con los antiepilépticos (como fenitoína, fenobarbital y primidona) y otros medicamentos inductores enzimáticos (favorecen la disminución del efecto del calcifediol), los glucósidos cardíacos, los diuréticos tiacídicos, el verapamilo, y la colestiramina y el colestipol para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Datos farmacéuticos

En nuestro país se comercializa en forma de solución, cápsulas blandas y choque con diferente concentración del principio activo. Un microgramo de calcifediol equivale a 60 UI de colecalciferol.

Calcitriol [1α,25(OH)₂D₃]

El calcitriol es el principal metabolito activo de la vitamina D₃. Sintetizado de manera endógena en el riñón a partir de su precursor 25(OH)D, activa el receptor de vitamina D en los tejidos donde actúa (intestino, hueso, glándula paratiroides y riñón) estimulando la absorción intestinal y tubular de calcio, regulando la reabsorción ósea e inhibiendo la síntesis de PTH. En niños normales, la concentración plasmática de 1,25(OH)₂D está comprendida entre

25 y 85 pg/mL, con niveles más altos en el lactante y el adolescente, reflejo del incremento de las necesidades de absorción intestinal de minerales en estas épocas de crecimiento rápido. La concentración plasmática de 1,25(OH)₂D no varía en relación con la exposición solar⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Uso clínico

Forma intravenosa: tratamiento de la hipocalcemia en pacientes sometidos a diálisis renal crónica en niños mayores de 12 años. La solución intravenosa es compatible con sueros glucosados y salinos. Se administra en forma de bolo rápido intravenoso al final de la sesión de hemodiálisis. Se ha de evitar el uso de recipientes o tubos de cloruro de polivinilo (PVC), ya que el calcitriol se reabsorbe en contacto prolongado con esta sustancia.

Forma oral: indicada, en general, en todas las enfermedades relacionadas con incapacidad de síntesis renal del calcitriol, como:

- Tratamiento de la hipocalcemia secundaria a hipoparatiroidismo primario o del pseudohipoparatiroidismo.
- Tratamiento de la hipocalcemia en el hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica.
- Tratamiento del raquitismo dependiente de la vitamina D y del raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D.
- Tratamiento prequirúrgico del hiperparatiroidismo primario como profilaxis de la hipocalcemia posquirúrgica.

Se comercializa en forma de cápsulas blandas en dos presentaciones diferentes. En el caso de que se requieran dosis bajas o exista una incapacidad para deglutir las cápsulas, es posible extraer el contenido líquido de la cápsula, teniendo en cuenta que el volumen de líquido resultante (aproximadamente 0,17 mL) contendrá 0,25 o 0,5 µg de calcitriol, respectivamente.

Dosis y pautas de administración

Neonatos: hipoparatiroidismo primario e hipocalcemia del prematuro.

- Vía intravenosa: 0,05 µg/kg/dosis única diaria durante 5-12 días.
- Vía oral: 1 µg/día durante 5 días.

Lactantes, escolares y adolescentes:

- Hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica en estadios avanzados:
 - Vía oral, dosis inicial:
 - » <10 kg: 0,05 µg cada 48 horas.
 - » 10-20 kg: 0,1-0,15 µg cada 24 horas.
 - » >20 kg: 0,25 µg cada 24 horas.
- Hipoparatiroidismo/trastornos por inactivación de la vía de señalización de la PTH/péptido relacionado con la hormona paratiroidea:
 - Vía oral, dosis única diaria:
 - » Menores de 1 año: 0,02-0,06 µg/kg/día.
 - » 1-5 años: 0,25-0,75 µg/día.
 - » Mayores de 6 años: 0,5-2 µg/día.
- Raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D:
 - Vía oral, dos dosis al día:
 - » Inicio: 0,015-0,08 µg/kg/día en dos dosis.
 - » Mantenimiento: 0,03-0,06 µg/kg/día en dos dosis. Dosis máxima: 2 µg al día.
- Raquitismo dependiente de la vitamina D:
 - Vía oral: 0,25-2 µg al día (dosis única diaria).
 - » Situaciones especiales: emplear con precaución en la insuficiencia renal y hepática.

Contraindicaciones

Está contraindicado en la hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes, la hipercalcemia y la intoxicación por vitamina D, y en los pacientes con hipercalcemia o con evidencia de toxicidad por vitamina D.

Precauciones

El tratamiento con calcitriol puede conducir a hipercalcemia, hiperfosfatemia o excesiva supresión de PTH, provocando enfermedad ósea adinámica. Los pacientes inmovilizados o en tratamiento concomitante con suplementos de calcio tienen mayor riesgo de hipercalcemia. Se debe tener precaución en pacientes que presenten litiasis renal o pacientes digitalizados. En los pacientes con raquitismo hipofosfatémico, el tratamiento con calcitriol puede estimular la absorción de los suplementos de fosfato y requerir ajuste de dosis.

Efectos secundarios

Principalmente están relacionados con el síndrome de intoxicación por vitamina D. Los más frecuentes son hipercalcemia, náuseas y vómitos; y también pueden aparecer dolor abdominal, cefalea, exantema y astenia.

Interacciones farmacológicas

Sales de aluminio: el tratamiento con calcitriol en pacientes con infección del tracto urinario puede incrementar la absorción de aluminio y se pueden alcanzar niveles tóxicos en la sangre, especialmente en pacientes en insuficiencia renal.

Diuréticos tiazídicos: pueden incrementar el riesgo de desarrollar hipercalcemia.

Digoxina: hay que monitorizar estrechamente la calcemia en pacientes digitalizados por el riesgo de arritmias.

Sales de magnesio: el calcitriol incrementa la absorción intestinal del magnesio, y puede ocasionarse hipermagnesemia, especialmente en pacientes en insuficiencia renal. Los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden disminuir la absorción intestinal del calcitriol. Se recomienda separar varias horas su administración.

Suplementos de calcio y fósforo: tienen mayor riesgo de hipercalcemia e hiperfosfatemia (monitorización estrecha).

Barbitúricos o anticonvulsivantes: los efectos de la vitamina D pueden estar reducidos.

Corticoesteroides: pueden contrarrestar los efectos de los análogos de la vitamina D.

Alfacalcidol [1α(OH)₂D₃]

El alfacalcidol es un análogo de la vitamina D que actúa como regulador de los niveles de calcio y de fósforo en el organismo. Ejerce su acción a través de su metabolito activo, tras la 25-hidroxilación llevada a cabo en el hígado, aumentando la absorción gastrointestinal de calcio y fósforo. Además, aumenta la reabsorción tubular de calcio y disminuye la excreción urinaria de fósforo por supresión de la PTH, desempeñando un papel importante en la resorción ósea. De vida media más larga, entre 30 y 35 horas, permite la administración de una única dosis diaria^(31,32).

Uso clínico

- Alteraciones del metabolismo del calcio y del fósforo debidas a un déficit de 1,25-dihidroxitamina D en pacientes sometidos a hemodiálisis a largo plazo.
- Prevención y tratamiento de la osteodistrofia renal, y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3-5.

- Raquitismo por deficiencia de 1 α -hidroxilasa.
- Aunque el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico está fuera de indicación por ficha técnica, algunos autores consideran que es su tratamiento de elección por su fácil dosificación en gotas.

Dosis y pautas de administración

La dosis habitual es de 30 a 50 ng/kg/día, aunque se pueden usar dosis más altas en el inicio del tratamiento hasta que el calcio plasmático se estabilice. Es preciso monitorizar la calcemia y la calciuria para asegurarse de que no sobreviene una hipercalcemia y/o hipercalciuria.

- Vía oral: solución de 2 μ g/mL: 20 gotas equivalen a 1 mL y 1 gota equivale a 0,1 μ g de alfacalcidol.
 - En >20 kg: iniciar dosis de 1 μ g/día (10 gotas) e ir modificando la dosis en 0,5 μ g (5 gotas) cada 2-4 semanas según objetivo.
 - En <20 kg: iniciar con 0,05 μ g/kg/día (5 gotas), ajustando posteriormente de acuerdo con la respuesta del paciente.
 - Dosis de mantenimiento habitual: 0,25-2 μ g/día.
 - Tratamiento del hipoparatiroidismo crónico: la dosis inicial es 0,5 μ g/día. Hay que ajustar la dosis con incrementos cada 2-3 días de 0,25 a 0,5 μ g/día hasta alcanzar los niveles séricos de calcio deseados evitando la hipercalcemia. El rango de dosis utilizado puede variar entre 0,5 y 4 μ g/día.
- Vía intravenosa:
 - En niños >20 kg la dosis de inicio es 1 μ g/día.
 - En niños <20 kg: hay que iniciar a 0,05 μ g/kg/día.
 - La dosis de mantenimiento habitual es 0,25-2 μ g/día.

Ajuste de la dosis: En la insuficiencia renal y hepática no es preciso el ajuste de dosis. No obstante, debe tenerse presente que la solución oral contiene etanol, por lo que tiene que valorarse en los pacientes con enfermedad hepática.

Contraindicaciones

Está contraindicado en la hipercalcemia y la hipersensibilidad a alguno de sus excipientes.

Precauciones

Los pacientes que precisen suplementos de calcio deben limitar su aporte a menos de 500 mg/día de calcio elemento. Es importante ajustar la dosis de acuerdo con las respuestas bioquímicas para evitar la hipercalcemia. Es necesario monitorizar regularmente los niveles séricos de calcio y fosfatos, valorando el producto calcio/fósforo; sus excreciones urinarias, la fosfatasa alcalina y la PTH, así como realizar exámenes oftalmológicos, radiográficos e histológicos si es preciso. Su frecuencia dependerá de la presencia y la magnitud de las alteraciones, el grado de progresión de la enfermedad renal crónica y el uso concomitante de otros tratamientos para la osteodistrofia renal. En pacientes con enfermedad ósea renal con función renal gravemente reducida, pueden emplearse quelantes de fósforo simultáneamente con el alfacalcidol para prevenir el aumento de fósforo sérico y la calcificación metastásica potencial. Las enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis o la tuberculosis, favorecen la hidroxilación, aumentando los niveles de vitamina D activa. El empleo concomitante de glucósidos cardíacos en presencia de hipercalcemia debida a la administración de vitamina D incrementa el riesgo de sufrir arritmias cardíacas.

Efectos secundarios

El perfil de seguridad observado es similar en niños y en adultos. Son frecuentes la hipercalcemia, la hiperfosfatemia, la hipercalciuria, el dolor abdominal, el rash cutáneo (eritematoso, maculopapular y pustular) y el prurito. Son poco frecuentes el empeoramiento agudo de la función renal, la nefrolitiasis, la calcinosis, la cefalea, la astenia, la fatiga, las mialgias, la confusión, las náuseas y los vómitos, la diarrea o el estreñimiento. La hipercalcemia puede corregirse rápidamente mediante la interrupción del tratamiento (al menos una semana). Posteriormente puede reiniciarse el tratamiento, empleando la mitad de la dosis previa, con monitorización de los niveles de calcio.

Interacciones farmacológicas

Diuréticos tiacídicos y preparados que contienen calcio o preparados que contienen vitamina D: aumento del riesgo de hipercalcemia.

Inductores del CYP450 (rifampicina, dexametasona y anticonvulsivantes, como barbitúricos, fenitoína, carbamacepina o primidona): reducen su efecto, y se pueden precisar dosis superiores de alfacalcidol.

Digoxina: su uso en presencia de hipercalcemia debida a la administración de análogos de vitamina D incrementa el riesgo de sufrir arritmias cardíacas.

Quelantes de las sales biliares (colestiramina o colestipol): pueden alterar la absorción intestinal, por lo que se recomienda administrar alfacalcidol oralmente una hora antes o 4-6 horas después de la administración de estos.

Antiácidos con magnesio: hay riesgo de hipermagnesemia por el aumento de absorción.

Preparados con aluminio (como hidróxido de aluminio, sucralfato...): pueden incrementar la concentración sérica de aluminio hasta dosis tóxicas.

Burosumab: hay mayor riesgo de efectos adversos/tóxicos del anticuerpo monoclonal. Se debe suspender el tratamiento con los análogos de vitamina D una semana antes de iniciar tratamiento con burosumab por aumento del riesgo de hiperfosfatemia y de hipercalcemia.

Erdafitinib: el uso concomitante con vitamina D puede reducir su efecto terapéutico y aumentar los niveles de fosfato séricos. Se usa poco en pediatría.

Orlistat: puede interferir la absorción de vitaminas hidrosolubles y los análogos de la vitamina D, por lo que se recomienda separar al menos dos horas (antes o después) para su administración.

Danazol: aumenta el riesgo de hipercalcemia al incrementar la respuesta calcémica al alfacalcidol en el hipoparatiroidismo primario.

Datos farmacéuticos

La solución oral contiene un 14% de etanol (113 mg por mililitro de solución) y sorbitol, por lo que está contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. La solución inyectable contiene un 10% de etanol en volumen como excipiente, hasta 160 mg de etanol por dosis (que corresponden a 4 µg de alfacalcidol) e hidroxistearato de macrogolglicerol, por lo que puede producir molestias gastrointestinales y diarrea. Se deben conservar en nevera (entre 2 y 8 °C), con el embalaje exterior para protegerlas de la luz. Hay que agitar bien antes de usar las presentaciones inyectables.

Consideraciones finales

La vitamina D es una hormona involucrada en un complejo sistema endocrino que no sólo es una pieza clave en la regulación de la homeostasis fosfocálcica y en la salud mineral ósea, sino que también ejerce importantes acciones extraesqueléticas, modulando el crecimiento y la diferenciación celular en una amplia variedad de tejidos, la actividad endocrina del páncreas y del riñón, y el funcionalismo

del sistema inmunitario, potenciando la inmunidad innata, entre otras funciones. La principal fuente de obtención de vitamina D es la exposición a la luz solar.

El déficit de vitamina D determina raquitismo en la infancia y puede precipitar y exacerbar estados de osteopenia, osteoporosis y el desarrollo de fracturas óseas en poblaciones adultas. Las enfermedades crónicas pueden afectar en distintos niveles la acción y la síntesis de la vitamina D. La concentración de calcifediol es el índice más fiable para conocer el estado de reservas de vitamina D del organismo.

En cuanto a las diferentes formas y metabolitos utilizados para la suplementación y el tratamiento con vitamina D, la administración oral es la vía preferida, y la administración parenteral debe reservarse para situaciones clínicas especiales, como en pacientes con síndromes de malabsorción gastrointestinal grave o sujetos a hemodiálisis. El colecalciferol sigue siendo la opción preferida y, en general, es seguro y requiere un seguimiento menos estricto. El calcifediol podría recomendarse en pacientes con obesidad, síndromes de malabsorción, disfunción del CYP2R1 o en situaciones en las que fuera deseable alcanzar rápidamente la suficiencia de vitamina D en niños mayores de 11 años. El uso de calcitriol debe limitarse en pacientes con actividad limitada o ausente de la 1-α-hidroxilasa tubular renal y en el raquitismo de tipo 1 resistente a la vitamina D, el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X y el hipoparatiroidismo crónico.

Bibliografía

1. Yeste D, Carrascosa A. Vitamina D. Fisiología e implicaciones Clínicas. eBook. www.aula-endocrino-pediatria.com, 2014. Disponible en Apple Store.
2. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18: 96-110.
3. Lifschitz C. Vitamin D. *Ann Nutr Metab* 2020; 76 (Suppl 2): S1-4.
4. Infante D, Yeste D. Salud ósea y vitamina D: un puzzle incompleto. *An Pediatr (Barc)* 2012; 77: 1-4.
5. Bikle DD. Vitamin D: newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level. *J Endocr Soc* 2020; 4: bvz038.
6. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecu-

- lar mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016; 96: 365-408.
7. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML), Comisión de Hormonas. Recomendaciones para la valoración bioquímica del estatus de vitamina D. 2019.
 8. CDC Vitamin D Standardization-Certification Program (VDSCP)—Total 25hydroxy Vitamin D Certified Procedures. https://www.cdc.gov/labstandards/pdf/hs/CDC_Certified_Vitamin_D_Procedures-508.pdf. Fecha última consulta: 01.06.2018.
 9. Briggs LE, Whitewood JK, Williams EL. Analytical variation concerning total 25-hydroxyvitamin D measurement, where are we now? A DE-QAS review of current assay performance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2023; 231: 10632.
 10. Nadar R, Shaw N. Investigation and management of hypocalcaemia. *Arch Dis Child* 2020; 105: 399-405.
 11. Tecilazich F, Formenti AM, Frara S, Giubbini R, Giustina A. Treatment of hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 955-64.
 12. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Ahmed SF. Recommendations for diagnosis and treatment of pseudohypoparathyroidism and related disorders: an updated practical tool for physicians and patients. *Horm Res Paediatr* 2020; 93: 182-96.
 13. Yeste D. Alteraciones del metabolismo fosfocálcico: hipocalcemia, hipercalcemia, hipofosforemia, hiperfosforemia, raquitismo, osteoporosis. En *Manual de endocrinología pediátrica*. Argente J, Martos GA, Soriano L, eds. Madrid: Ergon; 2023. p. 235-72.
 14. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*.2008; 122: 398-417.
 15. Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, Banfi G, Bikle DD, Binkley NC, et al. Consensus statement on vitamin d status assessment and supplementation: whys, whens, and hows. *Endocr Rev* 2024; 45: 625-54.
 16. Warner LA, Sewell RL, Ma NS. Vitamin D update in the pediatric population. *Adv Pediatr* 2021; 68: 171-94.
 17. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age: Consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr* 2018; 44: 51.
 18. Yeste D, Clemente S. Vitamina D. En *Guía de Nutrición Pediátrica Hospitalaria*. Segarra O, Redecillas S, Clemente S, eds Madrid: Ergon; 2022. p. 235-72.
 19. Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, Saadi S, Farah M, Zhu Y, et al. A systematic review supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2024; 109: 1961-74.
 20. Vitamin D3 (cholecalciferol): Drug information. UpToDate. Pediatric drug information. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2024. Fecha última consulta: 1.12.2024.
 21. Asociación Española de Pediatría. Colecalciferol. *Pediamecum*. URL: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>. Fecha última consulta: 1.12.2024.
 22. Yeste D, Carrascosa A. Raquitismo. En *Tratado de endocrinología pediátrica*. 4 ed. Pombo M, ed. Madrid: McGraw-Hill; 2009. p. 445-57.
 23. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thatcher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 394-415.
 24. Baroncelli GI, Comberiati P, Aversa T, Baronio F, Cassio A, Chiarito M, et al. Diagnosis, treatment, and management of rickets: a position statement from the Bone and Mineral Metabolism Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15: 1383681.
 25. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int* 2018; 29: 1697-711.
 26. Castano L, Madariaga L, Grau G, García-Castaño A. 25(OH)Vitamin D deficiency and calcifediol treatment in pediatrics. *Nutrients* 2022; 14: 1854.
 27. Calcifediol. UpToDate. Pediatric drug information. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2024. URL: www.uptodate.com. Fecha última consulta: 1.12.2024.
 28. Calcitriol. UpToDate. Pediatric drug information. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical

Solutions 2024. URL: www.uptodate.com. Fecha última consulta: 1.12.2024.

29. Asociación Española de Pediatría. Calcitriol. Pediamecum. URL: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>. Fecha última consulta: 1.12.2024.
30. Levine MA. Diagnosis and management of vitamin D dependent rickets. *Front Pediatr* 2020; 8: 315.
31. Asociación Española de Pediatría Alfacalcidol. Pediamecum. URL: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>. Fecha última consulta: 1.12.2024.
32. Alfacalcidol. UpToDate. Pediatric drug information. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2024. URL: www.uptodate.com. Fecha última consulta: 1.12.2024.