

Torres del Pliego E, Nogués Solán X

Servicio Medicina Interna - Unidad de Investigación en Fisiopatología Ósea y Articular (URFOA) - Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) - Red de Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) - Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)

¿Cómo utilizar la vitamina D y qué dosis de suplementación sería la más idónea para tener el mejor balance eficacia/seguridad?

Correspondencia: Xavier Nogués - Passeig Marítim, 25-29 - 08003 Barcelona (España)
Correo electrónico: xnogues@hospitaldelmar.cat

La vitamina D es un esteroide que se sintetiza en la piel gracias a la luz solar y/o mediante la ingestión de alimentos que la contienen, y desempeña un papel fundamental en la mineralización del sistema óseo en todas las edades. La vitamina D no es tan sólo un nutriente, sino que se considera como un verdadera hormona con diversas funciones y una principal, que es mantener el calcio sérico en un nivel fisiológicamente aceptable para que desempeñe sus funciones metabólicas, la transducción de señales y la actividad neuromuscular¹.

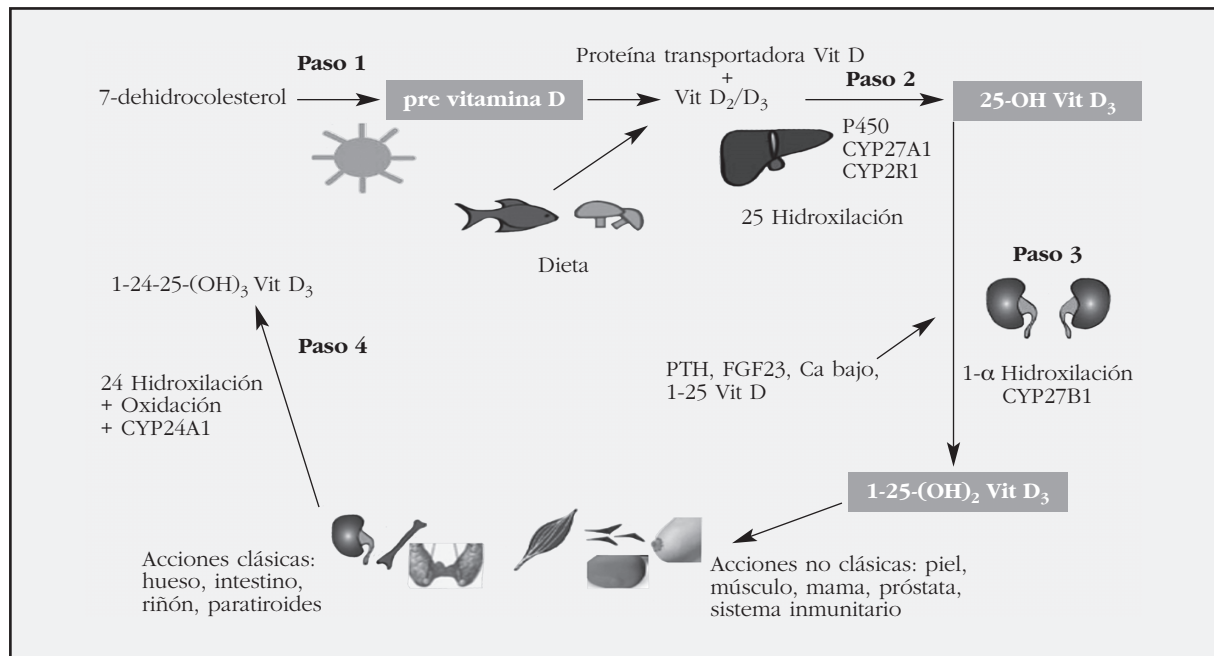
El proceso de síntesis y metabolización de la vitamina D es bien conocido desde los años veinte del siglo XX. En forma resumida, el proceso se inicia en la transformación del 7-dihidrocolesterol a provitamina D y posteriormente a vitamina D, inicialmente inerte, que requiere dos hidroxilaciones para ser biológicamente activa (figura 1). La primera hidroxilación, sea sobre la vitamina D₂ (ergocalciferol) o sobre la vitamina D₃ (colecalfiferol), es llevada a cabo en el hígado, donde llega unida a la proteína fijadora de la vitamina D, que da lugar a la 25(OH) vitamina D, principal forma circulante y cuyos niveles sanguíneos son los utilizados para valorar el estado de déficit, normalidad o intoxicación; la segunda hidroxilación se produce principal y fundamentalmente en el riñón –aunque existen otros tejidos donde también se puede producir, como la mama, el colon, la próstata, etc.–, donde se convierte en la forma biológicamente activa, la 1,25(OH)₂ vitamina D o calcitriol, cuyas funciones fundamentales son aumentar la absorción de calcio y fósforo en el intestino, inhibir la formación de osteoclastos para la

reabsorción ósea y reducir la producción de hormona paratiroidea (PTH)²; pero además, la 1,25(OH)₂ vitamina D, producida localmente en tejidos no relacionados con el metabolismo del calcio, puede tener la finalidad de regular una amplia variedad de funciones biológicas, incluidas el crecimiento celular, la apoptosis, la angiogénesis, la diferenciación y la regulación del sistema inmunológico, que serían las denominadas como acciones no clásicas de la vitamina D. Así, visto que esta vitamina participa en un sinnúmero de funciones fisiológicas, se ha comprobado la asociación entre el déficit de vitamina D y muchas enfermedades agudas y crónicas, incluyendo alteraciones en el metabolismo del calcio, algunos cánceres, la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular y enfermedades infecciosas³.

Niveles óptimos de vitamina D

Considerando las muchas e importantes funciones de la vitamina D tanto en el esqueleto como fuera de él, parece lógico asumir que los niveles de dicha vitamina deben ser óptimos para que se puedan cumplir sus funciones⁴. Sin embargo, todavía hay mucha controversia sobre cuáles son los niveles óptimos de 25(OH) vitamina D para mantener la salud ósea y disminuir el riesgo de déficit de la misma. Conocer cuáles son los niveles de 25(OH) vitamina D óptimos supone el punto de partida para saber cuál será el aporte suplementario necesario de vitamina D para llegar a esos niveles, pues está ampliamente reconocido que existe una deficiencia en general de vitamina D en la población^{5,6}.

Figura 1. Esquema de los diferentes pasos en la síntesis y metabolización de la vitamina D. Paso 1: Conversión gracias a los rayos ultravioletas del sol del 7-dehidrocolesterol a calciferol. Paso 2: Primera hidroxilación en el átomo de C situado en la posición 25 en el hígado. CYP2R1 es probablemente el enzima más importante en esta primera hidroxilación. Paso 3: Segunda hidroxilación en el riñón gracias al enzima 1α hidroxilasa controlado por el CYP27B1. Este paso está regulado por diversos factores como FGF23, PTH y la propia $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D. Paso 4: Inactivación de la vitamina D mediante la 24 hidroxilasa (CYP24A1) que la convierte en metabólicamente inactiva $[1,24,25(\text{OH})_3]$ vitamina D o ácido calcitrico



En general, el acuerdo de los expertos y de la mayoría de las sociedades científicas relacionadas con el tema es considerar deficiencia de vitamina D a valores inferiores a 20 ng/ml, insuficiencia entre 21-29 ng/ml y suficiencia a valores >30 ng/ml, siendo el rango entre 40-60 ng/ml el preferido, y se asume intoxicación por vitamina D, en general, a valores superiores a 150 ng/ml (tabla 1)⁷⁻⁹. El acuerdo general es que valores por debajo de 20 ng/ml son insuficientes; sin embargo la polémica se centra en si es necesario llegar a los 30 ng/ml para conseguir los efectos óseos y extraóseos de la vitamina D⁹. Existen datos histomorfométricos que indican que con niveles por debajo de los 30 ng/ml el volumen de osteoide sería mayor, y datos de biopsias en los que el diagnóstico de osteomalacia sería del 25% en los individuos con estos niveles de vitamina D¹⁰.

A nivel óseo, los niveles entre 24 ng/ml y 32 ng/ml parecen ser los adecuados para reducir el riesgo de fracturas e incluso de caídas¹¹.

¿Cómo conseguir dichos niveles óptimos de vitamina D?

La primera fuente y la más importante es la exposición solar, de la que se obtiene hasta el 90% de la vitamina D, cuya producción depende del ángulo solar incidente; así, por ejemplo, se ha visto que la exposición solar de todo el cuerpo con un mínimo eritema (coloración rosada de la piel a las 24 h de la exposición solar) supone el alcance de unos niveles de vitamina D comparables a la toma de

10.000 a 25.000 UI de vitamina D orales¹². Sin embargo, la exposición solar en invierno en algunas determinadas latitudes no produce ninguna cantidad de vitamina D¹³. De esta forma, en algunos lugares, como en Boston, se recomienda que los hombres y mujeres de raza blanca expongan la cara y los brazos, o los brazos y las piernas, a la luz del sol tres veces por semana aproximadamente durante el 25% del tiempo que produciría una quemadura leve en primavera, verano y otoño^{12,13}. Otros factores que influyen en la disminución de la producción de vitamina D por la exposición solar son las cremas de protección solar, la mayor pigmentación cutánea y mayor edad (fundamentalmente mayores de 65 años)^{14,15}.

El aporte dietético contribuye a conseguir los niveles óptimos de vitamina D. El número de alimentos que contienen de manera natural una cantidad importante de vitamina D es limitado, lo que determinó que algunos de ellos, por ejemplo, la leche, las sodas, el pan e incluso la cerveza, se enriquecieran con vitamina D en Inglaterra en los años 30. Sin embargo se produjeron presuntos casos de intoxicación por dicha vitamina en niños en la década de los 50, lo que produjo una regulación europea mucho más rígida, permitiendo sólo el enriquecimiento de la margarina, algo que se mantiene en la actualidad. Por otro lado, en Estados Unidos, a partir del año 2003 se enriquecieron los zumos, lo que parece haber dado una similar efectividad que los suplementos orales³. El aporte diario recomendado de vitamina D es

actualmente objeto de polémica. El Instituto de Medicina de los EE.UU. (IOM) y las sociedades de Endocrinología y la *Task Force* no están de acuerdo en la cantidad necesaria diaria, aunque coinciden en que existe deficiencia entre la población. La explicación coherente del tema estaría en que la IOM y la *Task Force* harían recomendaciones para la población sana en general, mientras que las sociedades médicas intentarían dar recomendaciones para pacientes y casos especiales^{16,17}. Esta situación ha creado confusión entre los facultativos no expertos en el tema y polémica editorial entre los propios expertos¹⁸.

El IOM recomienda 600 para la población de entre 1 y 70 años y 800 UI/día para la población de 71 o más años, y con un nivel máximo de ingesta diaria de 4.000 UI para mantener niveles de 25(OH) vitamina D superiores a 20 ng/ml, que sería lo necesario para la salud en general de la población¹⁹. Por otra parte, la Sociedad de Endocrinología de los EE.UU. recomendaría niveles superiores a 30 ng/ml, y, para ello, una ingesta de 1.500-2.000 UI diarias²⁰.

En esta misma línea, la IOF (*International Osteoporosis Foundation*) también recomienda niveles superiores a 30 ng/ml (75 nmol/L) de 25(OH) vitamina D, requiriéndose para alcanzar dicho umbral suplementaciones de entre 800 y 1.000 UI/día (20-25 µg/día). Además se establece que hay una correlación entre la cantidad de vitamina D suplementada y el nivel sérico de 25(OH) vitamina D que se alcanza, que sería de aproximadamente de 2,5 nmol/L (rango 1,75-2,75 nmol/L) por cada 100 UI (2,5 µg) de vitamina D adicionales²¹. Por lo anterior, se podría pensar que una suplementación en el rango superior de las recomendaciones de IOF (1.000 UI/día) aumentaría la probabilidad de los pacientes de alcanzar niveles de 30 ng/ml, en comparación con una suplementación con menor dosis. Al igual que la *Endocrine Society*, la IOF también considera que la suplementación con vitamina D podría alcanzar las 2.000 UI/día en determinados pacientes; entre otros, obesos, osteoporóticos, con exposición solar limitada (por ejemplo, institucionalizados), con problemas de absorción, etc.²¹.

En relación con lo anterior, a nivel óseo en general, dosis superiores a 800 UI serían las adecuadas para disminuir fracturas de cadera y no vertebrales en pacientes mayores de 65 años²².

Exceso o intoxicación por vitamina D

Administrar una dosis excesiva de vitamina D no aporta más beneficios, y sí tiene mayor riesgo de intoxicación. El riesgo de intoxicación viene deter-

Tabla 1. Niveles de 25(OH) vitamina D y significación clínica

25(OH) vitamina D (ng/ml)	25(OH) vitamina D (nmol/l)	Diagnóstico
<20	<50	Deficiencia de vitamina D
20-30	50-75	Insuficiencia de vitamina D
>30	>75	Niveles suficientes de vitamina D

minado por los niveles de 25(OH) vitamina D y la presencia de hipercalcemia. Es cierto que probablemente sean necesarias dosis mucho más altas de 4.000 UI/día para producir intoxicación; así, el aporte excesivo de vitamina D (habitualmente >10.000 UI/día) durante muchos meses puede provocar intoxicación por vitamina D, que se detecta por niveles notablemente elevados de 25(OH) vitamina D, hipercalcemia e hiperfosfate-mia. Sin embargo, se han descrito regímenes de dosis elevadas (de 5.500 a 11.000 UI diarias durante más de 20 semanas) en pacientes con niveles basales deficitarios sin producirse hipercalcemia²³.

En pacientes obesos se ha visto que las necesidades de suplementación de vitamina D son más altas, y por ello algunos autores han considerado la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis necesaria de vitamina D en UI} = [\text{Peso} \times \text{cambio deseado en } 25(\text{OH}) \times 2,5] - 10^{24}$$

Sin embargo, existen diversos estudios donde se sugiere una relación no lineal en la relación existente entre la 25(OH) vitamina D y la mortalidad²⁵, con incremento de la misma tanto en niveles sanguíneos bajos de 25(OH) vitamina D como con niveles altos. Así, Melamed y cols.²⁶ objetivaron un incremento en el riesgo de todas las causas de mortalidad en mujeres con dosis de 25(OH) vitamina D <20 ng/ml, pero también si éstas eran >50 ng/ml. Un fenómeno de curva en U parece evidenciarse con los niveles de mortalidad y vitamina D. Michaëlsson y cols.²⁷ observaron un 50% de mayor mortalidad total en 1.194 varones de una edad media de 71 años con niveles bajos de 25(OH) vitamina D (en torno a 18,5 ng/ml), pero también en niveles más altos (alrededor de 39 ng/ml). Un reciente meta-análisis ha demostrado datos similares con beneficio en cuanto a mortalidad en valores óptimos entre los 31 y 35 ng/ml²⁸.

Contrariamente a lo que se podría suponer, no existe una posición unánime sobre el nivel máximo de vitamina D para evitar un supuesto riesgo. Por ello, se necesitan estudios controlados y aleatorizados con administración de diferentes dosis de vitamina D para establecer con seguridad cuáles son las dosis óptimas y cuáles las que podrían llegar a ser perjudiciales^{18,28}.

Conclusión

En la práctica clínica tomar decisiones sobre tratamiento es siempre difícil, y aún más cuando existe polémica sobre cuándo y cómo. En estos momentos las evidencias y los consensos, las guías de Sociedades Científicas y la opinión de los expertos demuestran la importancia de la vitamina D como hormona que influye en numerosos procesos metabólicos, entre ellos el metabolismo óseo como más importante. Todos están de acuerdo en que existe déficit entre la población general y, sobre todo, en las poblaciones afectadas de osteoporosis. Sin embargo, sobre los niveles óptimos de vitamina D se estaría dudando entre los 20 y los 39 ng/ml, aunque parece que hay bastante consenso en establecer un nivel mínimo en 30 ng/ml. Tampoco existe unanimidad sobre el nivel máximo que se debe alcanzar y si puede ser razonablemente peligroso, no por producir alteraciones metabólicas graves como la hipercalcemia, sino por posibles aumentos sobre la mortalidad cardiovascular.

En cuanto a la suplementación, se está de acuerdo en la necesidad de realizarla pero las dosis también son objeto de discusión. Parece claro que para la mayoría de los individuos se necesitarían entre 800 y 1.000 UI al día y que una suplementación en el rango superior de ese intervalo (1.000 UI/día) aumentaría la probabilidad de que los pacientes consiguieran niveles séricos de 25(OH) vitamina D superiores a 30 ng/ml, aunque también es posible que algunos colectivos especiales precisen de dosis incluso más altas (hasta 2.000 UI/día) para alcanzar dichos niveles.

Bibliografía

- Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88:296-307.
- Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endoc Rev* 2013;34:33-83.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-20.
- Heaney RP. Vitamin D, nutritional deficiency, and the medical paradigm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5107-8.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
- Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients* 2013;5:3605-36.
- Heaney RP. Health is better at serum 25(OH)D above 30 ng/mL. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:224-8.
- Priemel M, von Domarus C, Klatter TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010;25:305-12.
- Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010;21:1121-32.
- Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 2007;22:V28-33.
- Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-8.
- Tangpricha V, Turner A, Spina C, Decastro S, Chen TC, Holick MF. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1645-9.
- Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165-8.
- 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;96:1911-30.
- Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1146-52.
- Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1283-304.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1153-8.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan EH, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010 Jul;21:1151-4.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-10.
- Drincic A, Fuller E, Heaney RP, Armas LA. 25-hydroxyvitamin D Response to Graded Vitamin D₃ Supplementation Among Obese Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Sep 13 [Epub ahead of print].
- Amer M, Qayyum R. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and all-cause and cardiovascular disease mortality. *Am J Med* 2013;126:509-14.
- Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-37.
- Michaelsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeborg R, Byberg L, Sundstrom J, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010;92:841-8.
- Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2012;95:91-100.