

VITAMINA D Y SUS DERIVADOS

Dra. Ana María Lorenz*, Dra. María Inés Garlatti,
Dra. Laura Valeria Cannata***, Dra. Jimena Martínez Corvalán*****

* PROF. TITULAR CÁTEDRA DE DERMATOLOGÍA, DIRECTORA DE LA CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA U.N.T.

** JTP PART TIME DE LA CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA.

*** MEDICAS DE LA CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA.
UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMÁN. TUCUMÁN. ARGENTINA

Introducción

Tradicionalmente a la vitamina D se le atribuyó un papel pasivo en el metabolismo del calcio, su presencia en concentraciones adecuadas permitía una buena absorción del calcio de la dieta y la expresión completa de las acciones de la hormona paratiroidea (PTH). En la actualidad se sabe que la vitamina D tiene un papel más activo en los mecanismos homeostáticos que controlan el metabolismo de este ión.

Si bien se la denomina "vitamina" D, en realidad es una hormona que, junto con la PTH y la calcitonina regula la concentración plasmática del calcio.

Las siguientes características de la vitamina D concuerdan con la actividad hormonal: es sintetizada en la piel y en condiciones ideales probablemente no es necesaria en la dieta; es transportada por la sangre a sitios distantes donde es activada; luego su forma activa se fija a receptores específicos en los tejidos efectores, dando como resultado una elevación de las concentraciones plasmáticas del calcio; la conversión de la vitamina D a su forma activa es una reacción regulada mediante un sistema de retroalimentación negativa por el calcio plasmático.

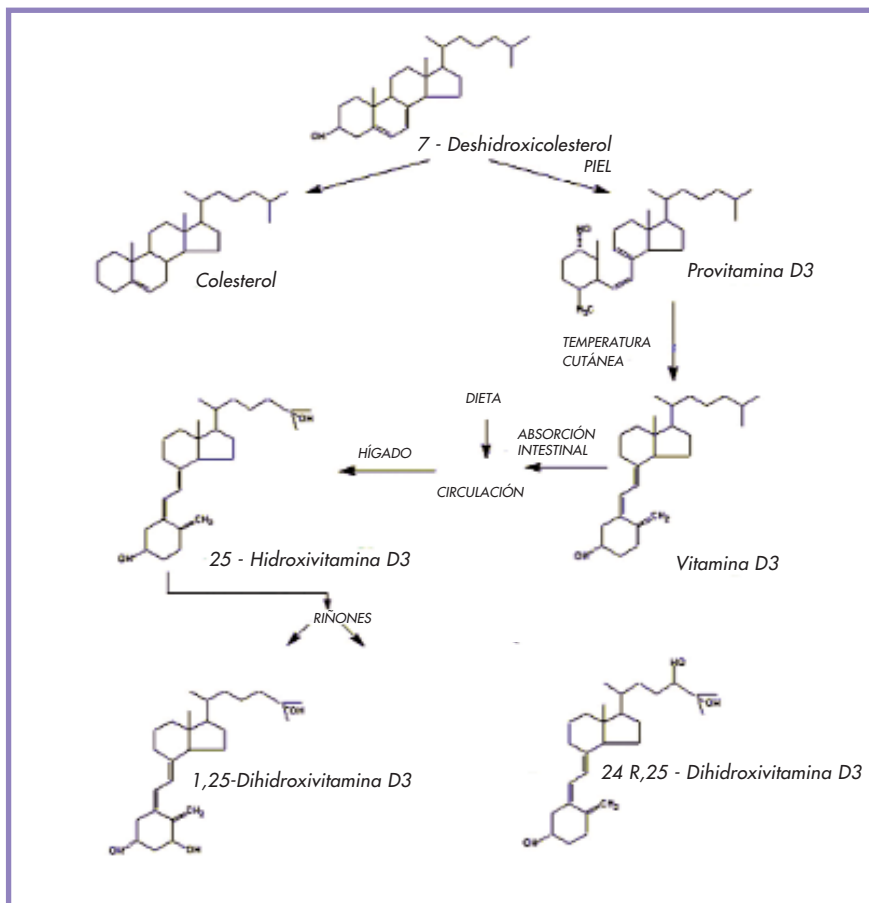
La vitamina D de la dieta y la que es sintetizada en forma intrínseca requieren una activación metabólica para poder ejercer sus acciones sobre los tejidos efectores.

Se considera que la forma activa de la vitamina es el **calcitriol [1,25-(OH)₂coleciferol]** el producto de dos hidroxilaciones sucesivas de D₃.

La primera hidroxilación de la vitamina D en el hombre se produce principalmente en el hígado; el sistema enzimático hepático es el responsable de esta hidroxilación siendo su producto el **25-hidroxicolecalciferol (calcifediol)**.

Luego de su producción en el hígado, la **25-OHD₃** llega a la corriente sanguínea donde circula asociada con la globulina fijadora de vitamina D. La activación final a **calcitriol** se produce principalmente en el riñón, pero puede tener lugar en la placenta, decidua y macrófagos.

El papel fisiológico que cumple la vitamina D es el de un regulador positivo de la homeostasis del calcio, los mecanismos mediante los cuales la vitamina D mantiene la concentración normal del calcio y fosfato en el plasma incluyen facilitar su absorción en el intestino delgado, estimular su movili-



Fotobiogénesis y vías metabólicas para la producción de vitamina D y el metabolismo de la misma. Tomado de Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.*

zación a partir del hueso y disminuir su excreción por el riñón. Estos procesos permiten mantener el calcio y fosfato plasmático en concentraciones esenciales para la actividad neuromuscular normal, mineralización del hueso y otras funciones que dependen del calcio.

La deficiencia de vitamina D provoca una absorción inadecuada de calcio y fosfato. La disminución del calcio plasmático estimula la secreción de PTH, que restablece la concentración plasmática del calcio, a expensas de su contenido en el hueso, pero las concentraciones plasmáticas de fosfato permanecen inferiores a las normales.

En el lactante y en el niño el déficit de vitamina D ocasiona la falta de mineralización del tejido osteoide y de la matriz cartilaginosa, lo cual produce el defecto en el crecimiento de los huesos, denominado raquitismo, por una calcificación inadecuada. En el adulto produce osteomalacia o raquitismo del adulto, que se observa durante épocas de requerimientos elevados de calcio, como el embarazo y la lactancia, caracterizada por una disminución generalizada de la densidad ósea.

Cuando el **calcitriol** fue identificado como la forma activa de la vitamina D, se pensó que actuaba sólo como regulador de la homeostasis del calcio. Sin

embargo, se ha hecho evidente que sus efectos son mucho más amplios y complejos. Los receptores para el **calcitriol** están ampliamente distribuidos en todo el organismo; sin embargo su función es en gran parte desconocida.

Absorción y metabolismo de la vitamina D

La bilis es esencial en la absorción adecuada de vitamina D; el ácido desoxicólico es el principal constitutivo de la bilis a este respecto. Así, la disfunción hepática o biliar altera mucho la absorción de vitamina D.

La vitamina D absorbida circula en la sangre en relación con proteína de unión a vitamina D, una α -globulina específica. La vitamina desaparece del plasma con una vida media de 19 a 25 h, pero se almacena en depósitos de grasa en períodos prolongados.

Como se mencionó, el hígado es el sitio de conversión de vitamina D en 25-hidroxicolecalciferol que muestra mayor afinidad por la proteína que el compuesto original. El derivado 25-hidroxi posee vida media biológica de 19 días y constituye la principal forma circulante de vitamina D.

Las concentraciones normales de estado estable de 25-hidroxicolecalciferol en seres humanos son de 15 a 50 ng/ml, aunque las cifras menores de 20 ng/ml pueden relacionarse con incremento de la hormona paratiroidea circulante y mayor recambio óseo. Se estima que la vida media plasmática del calcitriol es de 3 a 5 días en seres humanos, y 40% de una dosis administrada se excreta en el transcurso de 10 días (Mawer y col., 1976).

El calcitriol se hidroxila a 1,24,25-(OH)₃D₃ mediante una hidroxilasa renal inducida por el calcitriol y suprimida por los factores que estimulan a la 25-OHD₃-1a-hidroxilasa. Esta enzima

también hidroxila el 25-hidroxicolecalciferol para formar 24,25-(OH)₂D₃. Ambos compuestos 24-hidroxilados son menos eficaces que el calcitriol, y probablemente constituyen metabolitos destinados a excreción. También ocurre oxidación de la cadena lateral de calcitriol.

La vía de excreción primaria de la vitamina D es la biliar; únicamente un porcentaje pequeño de una dosis administrada se encuentra en la orina. La vitamina D y sus metabolitos sufren recirculación enterohepática extensa.

Se ha demostrado una interacción importante entre vitamina D y fenilhidantoína o fenobarbital. Se han informado raquitismo y osteomalacia en quienes reciben terapéutica anticonvulsiva prolongada. Con mayor frecuencia, los fármacos inducen un estado de osteoporosis con recambio alto, a consecuencia de la disminución de la absorción intestinal de Ca²⁺ (Weinstein y col., 1984). Las concentraciones plasmáticas de 25-hidroxicolecalciferol están disminuidas en quienes reciben esos fármacos, y se ha propuesto que **la fenilhidantoína y el fenobarbital aceleran el metabolismo de la vitamina D hacia productos inactivos** (Hahn y col., 1972). Con todo, las cifras plasmáticas de calcitriol permanecen normales en sujetos que reciben tratamiento anticonvulsivo (Jubiz y col., 1977). Los fármacos también aceleran el metabolismo hepático de la vitamina K y reducen la síntesis de proteínas dependientes de la vitamina K, como osteocalcina.

El Committee on Nutrition de la American Academy of Pediatrics (Committee on Nutrition, 1963) ha compilado un resumen exhaustivo y crítico de los requerimientos profilácticos de vitamina D. Han transcurrido muchos años desde que, en 1919, Mellanby demostrara la eficacia del aceite de hígado de bacalao en la prevención de

raquitismo, enfermedad que se ha convertido en una rareza clínica. Aunque la luz solar proporciona profilaxia adecuada en el cinturón ecuatorial, en climas templados, la radiación solar insuficiente durante el invierno puede exigir complementos de vitamina D en la dieta.

Anteriormente, la ración recomendada de vitamina D sólo podía alcanzarse al agregar complementos de vitamina D por vía oral a una dieta normal. Desde el advenimiento de la adición de la vitamina a los alimentos (en especial leche, productos lácteos, cereales y dulces), los individuos de todas las edades reciben cantidades variables e incluso excesivas de vitamina D, sin una adición especial a la dieta. De este modo, los requerimientos de complementos varían no sólo con la edad, el embarazo y la lactancia, sino también con la calidad de la dieta.

Es posible que sobrevenga toxicidad grave por ingestión excesiva de vitamini-

na D, e incluso apenas 1.800 U USP al día en lactantes pueden inhibir el crecimiento. Por ende, **cualquier recomendación para complementos de vitamina D sólo debe efectuarse después de escrutinio cuidadoso de la dieta.**

En lactantes tanto prematuros como normales, un total de 400 U/día de vitamina D asegura la profilaxia completa contra el raquitismo y el crecimiento óptimo, independientemente de cómo se obtenga. Esta cantidad quizá también baste durante la adolescencia y más allá. Hay algunas pruebas de que los requerimientos de vitamina D aumentan durante el embarazo y la lactancia, aunque en esas circunstancias también basta una ingestión diaria de 400 U.

La unidad USP es idéntica a la unidad internacional (IU), y es equivalente a la actividad biológica específica de 0.025 mg de vitamina D₃ (esto es, 1 mg es igual a 40.000 U).

Los procedimientos de biovaloración que se utilizaban en el pasado dependían del alivio del estado de raquitismo, y todavía se usan para propósitos experimentales.

ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D₃

El **calcitriol** afecta la maduración y la diferenciación de las células mononucleadas y también influye sobre la producción de linfoquinas. Una línea de investigación actual es la posible aplicación terapéutica de la propiedad del calcitriol para inhibir la proliferación e inducir la diferenciación de células malignas. La posibilidad de dissociar el efecto hipercalcémico del calcitriol de sus acciones sobre la diferenciación celular ha estimulado la búsqueda de análogos.

Los análogos tópicos de la vitamina D₃ son reguladores importantes del cre-

Sardinas y boquerones	7,5
Atún y bonito frescos o congelados	5,4
Quesos grasos	3,1
Margarina	2,5
Champiñones	1,9
Huevos	1,7
Otros pescados frescos o congelados	1,1
Quesos curados semicurados	0,3
Quesos frescos	0,8
Leche y yogur	0,6

Alimentos ricos en vitamina D. Cantidad recomendada por día: 5-10 ng. Cantidades expresadas en ng/100 g. (Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*)

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS FUNDAMENTALES DE LOS PREPARADOS CON ACCIÓN VITAMINA D

COMPUESTO	DOSIS FISIOLÓGICA	DURACIÓN DEL EFECTO	INDICACIÓN
Ergocalciferol	25,000-100,000 3v/semana	1-3 meses	Suplemento vitamínico Hipoparatiroidismo refractario
Colecalciferol	400-1.000		No útil en osteoporosis
Calcifediol	20-50 µg	2-6 sem	Mala absorción intestinal, Hepatopatías. Osteodistrofia renal. Osteoporosis inducida por corticoides
Calcitriol	0,25-1µg	2-5 d	Osteodistrofia renal, Hipoparatiroidismo refractario, Osteoporosis
Dihidrotaquisterol	0,2-1 mL/d	1-4 sem	Osteodistrofia renal Hipoparatiroidismo refractario

cimiento celular y la diferenciación de varios tipos de células. Ejercen su acción a través de la unión de receptores nucleares al receptor de VIT D (RVD) y regulan la expresión de genes blanco. También se sabe que los análogos de la vitamina D3 tienen efectos antiinflamatorios, principalmente debido a la inhibición de la Interleuquina (IL) 6 y de la IL- 8 producidas por queratinocitos.

El haber encontrado RVD en varios tipos de células como queratinocitos epidérmicos, fibroblastos dérmicos, melanocitos, tejido tumoral, así como el hecho de comprender mejor el modo de acción de los análogos de la vitamina D3 originaron interés por evaluar la potencial aplicación clínica de estas sustancias en las alteraciones de la piel.

Tras su unión con los receptores específicos del núcleo celular se produce la modificación de la transcripción del material genético que inhibe la multiplicación de los queratinocitos no diferen-

ciados y estimula los queratinocitos diferenciados a su queratinización. Además, la presencia de receptores de Vit D en las células de Langerhans, queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, células endoteliales y sobre todo, en los linfocitos activados permite que la actividad de estos productos abarque también la inmunorregulación.

CALCIPOTRIOL

Es un análogo sintético de la vitamina D3, con alta afinidad de unión al RVD de la forma biológicamente activa de vitamina D3: calcitriol. La ventaja del calcipotriol, comparado con el calcitriol, es que es 100 a 200 veces menos activo en causar hipercalcemia. Hoy es usado en el tratamiento de la psoriasis de leve a moderada, tanto como monoterapia como en combinación con corticoesteroides potentes.

Entre **sus acciones** se destacan:

- Inhibe la proliferación epidérmica

- Estimula la diferenciación celular
- Incrementa el número de receptores de la vitamina D en núcleos epidérmicos

Derivado del 1,25 dihidroxi-colecalciferol con un anillo lateral que permite su fácil transformación a metabolitos inactivos, evitando la hipercalcemia (es 200 veces menos potente que la vitamina D en la producción de este efecto). Se usa a la concentración de 50 mcg/g de producto y se presenta en pomada que es la más efectiva aunque menos cosmética, en forma de crema y en solución para zonas pilosas.

El calcipotriol se considera como tratamiento de elección en pacientes con psoriasis en placa leve o moderada. En ensayos clínicos comparativos, ha mostrado al menos una eficacia similar a betametasona, ditranol o coaltar, mejorando las lesiones y reduciendo o eliminando éstas tras 4- 8 semanas de tratamiento; si bien en la mayoría de los casos reaparecieron una vez finalizado el mismo.

Los preparados de calcipotriol presentan ventajas cosméticas frente a los de ditranol o coaltar que los hace ser mejor aceptados por el paciente ya que son inodoros, incoloros y no manchan la piel y la ropa; además resultan de fácil aplicación por el propio paciente.

El principal efecto adverso del calcipotriol es la posible irritación local. Además, se han descrito algunos casos de dermatitis facial que desaconsejan su aplicación sobre la cara y (por extensión) sobre las zonas de flexión. A diferencia de los corticosteroides tópicos, por el momento no se han descrito efectos adversos sistémicos, atrofia cutánea o tolerancia tras su uso prolongado; se desaconseja su uso en psoriasis extensa, pustulosa o eritrodérmica dada la posibilidad de que sea preciso superar la dosis de 100 g por semana de pomada. Ajustándose a la dosis recomendada únicamente está contraindicada

do en pacientes con antecedentes de alteraciones metabólicas del calcio, insuficiencia renal y embarazo.

Su asociación con otros tratamientos antipsoriásicos-corticoides, fototerapia, ciclosporina- puede mejorar su eficacia o reducir su toxicidad. Puede realizarse un esquema de combinación concomitante o secuencial por ejemplo, a diario el calcipotriol y los fines de semana el corticosteroide, una semana cada uno o por la mañana uno y por la noche el otro.

Los riesgos de hipercalcemia son prácticamente inexistentes a dosis inferiores a 100 g de pomada por semana (aproximadamente 5 mg de calcipotriol).

Otros usos en dermatología:

- Acantosis nigricans
- Ictiosis congénita
- Queratodermia epidermolítica hereditaria palmoplantar
- Psoriasis ungueal
- Pitiriasis rubra pilaris
- Esclerodermia
- Vitiligo
- Hiperqueratosis lenticularis perstans

TACALCITOL

Análogo sintético de la vitamina D. Tras su administración tópica, se observa una escasa absorción sistémica (- 0,5%), menor que con el calcipotriol (-1%). Hasta la fecha no se han notificado casos de hipercalcemia o hipercalcemia a dosis terapéuticas; considerándose muy improbable que se origine una acumulación (por sobredosis o por insuficiencia renal) que induzca trastornos del metabolismo del calcio, si bien se recomienda vigilar las concentraciones séricas del calcio en pacientes con insuficiencia renal.

Este análogo de la vitamina D tiene una alta absorción en animales, se une a las proteínas en un 90-98.6%, se metaboliza en hígado y en intestino delgado, encontrándose sus metabolitos en plasma y bilis. La excreción se hace en un 76-81% en heces y en orina del 13-18%. La absorción en humanos es inapreciable, no se excreta en sangre ni en heces.

Entre **sus mecanismos de acción** se destacan:

- Inhibe la hiperproliferación de queratinocitos.
- Estimula la diferenciación de queratinocitos:
 - Aumenta la actividad de transglutaminasa
 - Facilita la formación de la capa córnea
 - Inhibe la síntesis de DNA
- Actúa en la modulación de la reacción inflamatoria:
 - Inhibe las células endoteliales.
 - Reduce las células involucradas en el proceso inflamatorio.
 - Reduce el eritema y la descamación.
 - Reduce el infiltrado celular.

Diversos estudios (in vivo e in vitro) en psoriasis, muestran la eficacia del tacalcitol a corto plazo. En líneas generales, los grupos tratados con tacalcitol comienzan a mejorar a las 2 semanas de tratamiento, obteniéndose una respuesta máxima a las 8 semanas.

Con relación a los estudios comparativos frente a otros antipsoriásicos, no se observaron diferencias significativas frente a betametasona al 0,1% .

La eficacia del tacalcitol parece similar a la del ditranol al 1,5% o 3% .En el único ensayo a doble ciego frente a calcipotriol (50 mcg/12 hs), el tacalcitol/ 4 mcg/24 hs) tras 8 semanas de tratamiento se mostró significativamente menos eficaz que el calcipotriol, observándose índices similares de irritación local y abandono de tratamiento.

La asociación de tacalcitol + PUVA, según un estudio realizado en 11 pacientes, fue más eficaz que betametasona + PUVA y que PUVA solo.

En general, el tratamiento con tacalcitol parece bien tolerado, asociándose a su uso algunas reacciones locales, como: prurito, quemazón, escozor, erupciones, irritación local y algunos casos de eritema multiforme y dermatitis de contacto .Según datos provenientes de estudios no comparativos, la incidencia de manifestaciones de irritación local parece menor con tacalcitol (-1%) que con calcipotriol (8-25%); si bien, este aspecto no ha podido ser corroborado en estudios comparativos.

El tacalcitol ofrece la ventaja, frente al calcipotriol, de requerir una sola aplicación al día siendo de utilidad eventual en las formas, poco frecuentes, de psoriasis facial.

En cuanto a su seguridad queda por establecer mediante estudios comparativos a largo plazo su supuesto perfil más favorable de efectos adversos.

Precauciones: evitar el contacto con los ojos, lavarse las manos tras la aplicación, no está recomendado en niños.

Presentación: crema de 20 g, equivalente a 4 mcg/gr.

Desventajas: no se debe usar en pacientes con riesgo de hipercalcemia, en cuero cabelludo, en psoriasis pustulosa o eritrodérmica.

Otros usos en dermatología: Enfermedad de Hailey Hailey y poroqueratosis actínica.

Maxacalcitol (1 alfa 25 dihidroxi 22 oxacalcitol):

Este es un análogo de la vitamina D3 diez veces más eficaz en la supresión de la proliferación queratinocítica in vitro que el tacalcitol y el calcipotriol.

El maxacalcitol tópico se utiliza para el tratamiento de la psoriasis. □

BIBLIOGRAFÍA

Velasco M., Fernández L., y col en *Farmacología Velásquez*. 16^ª edición, cap: .49 pág : 812-819.

Azria, M: *Las Calcitoninas. Fisiología y Farmacología*. Eds. Mayo, S.A. Barcelona.

Cantrill, J. A., y Anderson, D. C.: *Treatment of Paget's disease of the Bone*. *Clin. Endocrinol.* 1990; 32:507-18.

Christiansen C., Riis, B. Y Rapado, A.: *Osteoporosis post menopáusica*. Ed. Fundacion Europea Osteoporosis y Enf. Oseas, Aalborg. 1990.

Rivero de la Torre, Navarro, Noa Corder.: *Vit. D y Masa Osea: Efectos Beneficiosos y Perjudiciales*. *Revista Cubana de Endocrinología*. 1998 ; 9 (3) :229-31.

Parfitt A. M.: *Use of Calciferol and its metabolites and analogues in Osteoporosis*. *Drugs*. 36:513-20. 1998.

Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*.

Casanova M, Rubera M.: *Tratamiento Tópico de la Psoriasis*. *Piel* 1999; 14; 494-503.

Ferrándiz Foraster C. *Dermatosis Eritematoescamosas(I).Psoriasis. Eritrodermias*. En Ferrandiz C, ed. *Dermatología Clínica* 2ªed. Madrid, Haricourt 2001, 165-175.

Holick M F. : *Vitamin D: Photobiology, Metabolism, Mechanism of action, and Clinical Applications*. En: *Primer of the Metabolic Bone Disease and Disorders of Bone Mineral Metabolism*. 4^ª Edition. Lippincott Williams & Wilkins 1999; 15: 92-8.

Van der Sluis I M, De Muinck Keizer-Shrama S. *Osteoporosis in Childhood: Bone density of children in health and disease*. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 817-32

Tomás MK, Demay MB. : *Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 611-27.

Highton A, Quell J.: *Calcipotriene ointment 0,05 % for psoriasis: a safety and efficacy study*. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:67-72.

Than S N, Lun K C, Cheong W K. : *A comparative study of calcipotriol ointment and tar in chronic plaque psoriasis*. *Br J Dermatol* 1994;131:673-7.

Berardesca E, Vignoli G P, Farinelli N, y col: *Non-invasive evaluation of topical calcipotriol versus clobetasol in the treatment of psoriasis*. *Acta Dermatol Venereol* 1994;74:302-4.

.....

*No les evitéis a vuestros hijos las dificultades de la vida,
enseñadles más bien a superarlas.*

PASTEUR