

Actualidad en **CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

Manejo de la vitamina D en cardiología

Abril 2024

Editorial



Vivencio Barrios Alonso

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid
Coordinador del GT de Farmacoterapia
Cardiovascular de la SEC

La vitamina D (VD) es un micronutriente liposoluble crucial para la homeostasis del calcio y la salud ósea, pero su papel en la enfermedad cardiovascular (ECV) ha generado gran interés en los últimos años. La VD ejerce una amplia gama de efectos biológicos, incluyendo regulación de la presión arterial, función endotelial, inflamación y remodelación vascular. Se ha demostrado que los receptores de VD están presentes en el tejido cardiovascular, lo que sugiere también un papel directo en la función cardiometabólica. Además, la VD puede modular la expresión de genes involucrados en la proliferación celular, la apoptosis y la calcificación vascular, todos ellos procesos relevantes en la patogénesis de la ECV. Se ha observado la relación entre el déficit de VD con factores de riesgo cardiovascular (FRCV), como la hipertensión, el síndrome metabólico o la diabetes, y también con la enfermedad cardiovascular por sí misma. Por todo ello, hemos creído de interés para el cardiólogo clínico desarrollar esta revisión sobre la VD y la patología cardíaca.

En esta *newsletter*, Clara Bonanad y Daniela Maidana revisan los mecanismos fisiopatológicos que explican la asociación entre el déficit de VD y los FRCV. Se ha demostrado que el déficit de VD se asocia a un aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial, inflamación, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), etc., mecanismos todos ellos que pueden facilitar el desarrollo de los citados FRCV.

Román Freixa analiza la asociación entre el déficit de VD y el desarrollo de ECV e insuficiencia cardíaca (IC). Respecto a la ECV, se ha relacionado el déficit de VD con la calcificación vascular. La VD inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias, la liberación de moléculas de adhesión y la proliferación y migración de células musculares lisas (CML), suprimiendo los mecanismos que conducen a la calcificación de las capas íntima y media arterial. Aunque el exceso de VD (muy poco frecuente) también puede provocar calcificación de la capa media a través

del crecimiento, calcificación y migración de las CML, que podrían experimentar una diferenciación osteoblástica en presencia de VD, asemejándose a la osteogénesis endocondral embrionaria, y dando lugar a la calcificación vascular.

En cuanto a la IC, existe un aumento de la prevalencia de esta enfermedad en pacientes con déficit de VD. Se ha observado que la terapia con VD recupera la sensibilidad tisular a la angiotensina II de manera similar a las acciones de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) en sujetos con obesidad y/o hipertensión arterial, lo que sugiere efectos inhibitorios de la VD sobre el SRAA y un posible efecto regulador sobre la actividad de la renina. Por ello, el déficit de VD puede ser un predictor de IC y de una peor supervivencia en pacientes con IC.

Todos estos datos llevan a pensar que el tratamiento con VD debería ser beneficioso en pacientes de alto riesgo cardiovascular, con ECV establecida o con IC. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos no han sido concluyentes. Si bien algunos han sido positivos, otros no han encontrado beneficios significativos. Esta discrepancia podría deberse a varias razones, incluyendo diferencias en el diseño del estudio, la dosis y duración del tratamiento, así como la heterogeneidad de la población estudiada. Además, la VD puede interactuar con otros FRCV, como la obesidad, la diabetes y el tabaquismo, lo que complica aún más la interpretación de los resultados. Por tanto, son necesarios más estudios para definir el tipo de paciente que puede obtener un mayor beneficio y determinar el fármaco y la dosis adecuada.

En este último aspecto, el artículo de Pedro Rozas aborda en qué pacientes se debería hacer un cribado para detectar el posible déficit de VD y revisa las opciones terapéuticas disponibles para la suplementación de VD, con sus ventajas e inconvenientes. Finalmente, comenta las dosis que deben utilizarse, así como la monitorización del efecto de las diferentes formulaciones sobre los niveles de VD.

Creemos que esta *newsletter* puede aportar una información muy útil y, probablemente, muy poco conocida por el cardiólogo clínico. Esperamos que suscite el interés por detectar el déficit de VD y aplicar el tratamiento correspondiente cuando sea necesario.

SUMARIO

Página 2

Vitamina D y enfermedad cardiovascular
Román Freixa Pamias

Página 3

Cribado y tratamiento del déficit de vitamina D en la práctica clínica
Pedro Rozas Moreno

Página 4

Relación entre déficit de vitamina D y factores de riesgo cardiovascular: fisiopatología y mecanismos
Clara Bonanad Lozano y Daniela Maidana

Vitamina D y enfermedad cardiovascular



Román Freixa Pamias

Complejo Hospitalario Universitario
Moisés Broggi, Barcelona
Presidente de la Asociación de Cardiología
Clínica de la SEC

El déficit de vitamina D [$25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$] es una afección prevalente, que se da en aproximadamente el 30-50% de la población, observada en todas las etnias y en todos los grupos de edad. Además del papel establecido de la vitamina D en la homeostasis del calcio, su déficit se está considerando como un nuevo factor de riesgo de enfermedad cardiovascular¹.

Varios estudios epidemiológicos y clínicos han informado de una estrecha relación entre los niveles bajos de vitamina D y un mayor riesgo de sufrir hipertensión, obesidad, diabetes, síndrome metabólico, diabetes mellitus y mayor incidencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular e ictus. Además, en todos estos contextos clínicos, el déficit de vitamina parece predisponer a una mayor morbilidad, mortalidad y eventos cardiovasculares recurrentes^{2,4}.

En estudios realizados en pacientes con enfermedad cardiovascular estable, los valores de $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ siguieron asociados de manera independiente a nuevos eventos cardiovasculares². Y en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y estable, un cociente calcitriol/PTH más bajo podía ser un factor independiente predictivo de mortalidad e ingresos por motivos cardiovasculares⁴.

ADEMÁS DEL PAPEL ESTABLECIDO DE LA VITAMINA D EN LA HOMEOSTASIS DEL CALCIO, SU DÉFICIT SE ESTÁ CONSIDERANDO COMO UN NUEVO FACTOR DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

A pesar de esta creciente evidencia, los resultados de los ensayos de intervención con suplementos de vitamina D en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular o con enfermedad cardiovascular establecida siguen siendo controvertidos. Una revisión Cochrane de ensayos aleatorizados encontró que ningún tipo de suplemento de vitamina D (colecalfiferol, ergocalciferol, alfacalcidol), independientemente de la dosis, la duración y la vía de administración, tuvo efectos beneficiosos en la mortalidad comparado con placebo. Cuando se evaluaron las diferentes formas de vitamina D por separado, solo la vitamina D₂ disminuyó la mortalidad de manera significativa⁵. Un análisis estratificado de aleatorización mendeliana recientemente publicado sugiere que es poco probable que se produzcan reducciones sustanciales de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular debidas a la administración de suplementos de vitamina D en dosis bajas a largo plazo, incluso si se dirigen a individuos con un bajo nivel de vitamina D⁶.

En personas con insuficiencia cardiaca y déficit de vitamina D, la suplementación tiene beneficios discretos y, sobre todo, en objetivos indirectos. Estos resultados se podrían explicar por la marcada heterogeneidad en cuanto a la forma de vitamina D empleada (vitamina D₂, D₃ o alfacalcidol), dosis, frecuencia de administración (diaria, semanal, mensual), la combinación con calcio, la heterogeneidad de la población incluida o factores hormonales desconocidos implicados en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.

SE REQUIEREN ESTUDIOS MÁS ESPECÍFICOS CENTRADOS EN PACIENTES CON DÉFICIT DE VITAMINA D (< 20 NG/ML) PARA DETERMINAR EL VALOR PROTECTOR DEL SUPLEMENTO DE VITAMINA D.

Se requieren estudios más específicos centrados en pacientes con déficit de vitamina D (< 20 ng/ml) para determinar el valor protector del suplemento de vitamina D. Algunos autores consideran tener en cuenta otros componentes del metabolismo mineral, argumentando que los suplementos de vitamina D pueden ser más efectivos en determinados subgrupos, como en los pacientes con factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23) aumentado².

Aunque en la actualidad no haya evidencia robusta para recomendar la suplementación con vitamina D para la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares, hay varios estudios epidemiológicos y clínicos que han informado de una estrecha relación entre los niveles bajos de vitamina D y un mayor riesgo de sufrir algunas enfermedades cardiovasculares como hipertensión, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular e ictus^{2,4}.

Bibliografía

1. Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M, Brambilla M, Camera M, Marenzi G. Vitamin D and cardiovascular Disease: Current evidence and future perspectives. *Nutrients*. 2021 Oct 14;13(10):3603.
2. Aceña Á, Pello Lazaro AM, Egido J, González Parra E, Tuñón J. Vitamina D: aterosclerosis y cardiopatía isquémica. *Rev Española Cardiol Supl*. 2022;22(C):8-13.
3. Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):1-15.
4. Masson S, Barlera S, Colotta F, Magnoli M, Bonelli F, Moro M, et al. A low plasma $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D/PTH (1-84) ratio predicts worsening of renal function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;224.
5. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.
6. Burgess S. Estimating dose-response relationships for vitamin D with coronary heart disease, stroke, and all-cause mortality: observational and Mendelian randomisation analyses. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 14];12:e2-11. Disponible en: www.thelancet.com/diabetes-endocrinology
7. Mitroi C, Rivas-Lasarte M, Hernández-Pérez FJ, Gómez-Bueno M. La vitamina D en la insuficiencia cardiaca: realidades y esperanzas. *Rev Española Cardiol Supl*. 2022;22(C):14-20.

Cribado y tratamiento del déficit de vitamina D en la práctica clínica



Pedro Rozas Moreno

Hospital General Universitario de Ciudad Real

La Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) recomienda el cribado solo en aquellos pacientes con factores de riesgo y/o enfermedades asociadas a hipovitaminosis D¹. A su vez, algunos autores defienden que los pacientes con riesgo cardiovascular elevado, particularmente aquellos con enfermedad cardiovascular establecida, también serían candidatos. El cribado debe realizarse mediante la determinación de los niveles circulantes de 25 hidroxivitamina D [25(OH)D].

La dificultad de conseguir niveles adecuados de vitamina D (VD) de la exposición solar y la dieta obliga con frecuencia a la suplementación, que debe realizarse con calcifediol o colecalciferol. Es necesario individualizar la dosis y el tipo de metabolito a utilizar en función de los niveles basales y las características del paciente que vamos a tratar (figura 1).

- En población general y con un objetivo de 25(OH)D, los niveles deben estar por encima de 25 ng/ml¹.
- En pacientes con osteoporosis y otras poblaciones de riesgo elevado de déficit de VD, el objetivo son niveles por encima de 30 ng/ml¹.

Figura 1. Pautas a seguir en el tratamiento del déficit de vitamina D, según SEIOMM.

Población	Niveles de 25(OH)D	Dosis de mantenimiento
Población general (> 25 ng/ml)	< 10 ng/ml (deficiencia severa)	Calcifediol 0,266 mg/semana durante 5 semanas Colecalciferol 50.000 UI/semana durante 4-6 semanas Posteriormente seguir con pauta insuficiencia
	10-25 ng/ml (insuficiencia)	Calcifediol 0,266 mg/mes Colecalciferol 25.000 UI/mes u 800 UI/día
Osteoporosis y otras poblaciones de riesgo de déficit de vitamina D (> 30 ng/ml)	< 10 ng/ml (deficiencia severa)	Calcifediol 0,266 mg/semana durante 5 semanas Colecalciferol 50.000 UI/semana durante 6-8 semanas Posteriormente seguir con pauta insuficiencia
	10-30 ng/ml (insuficiencia)	Calcifediol 0,266 mg cada 3-4 semanas Colecalciferol 50.000 UI/mes o 1.000-2.000 UI/día

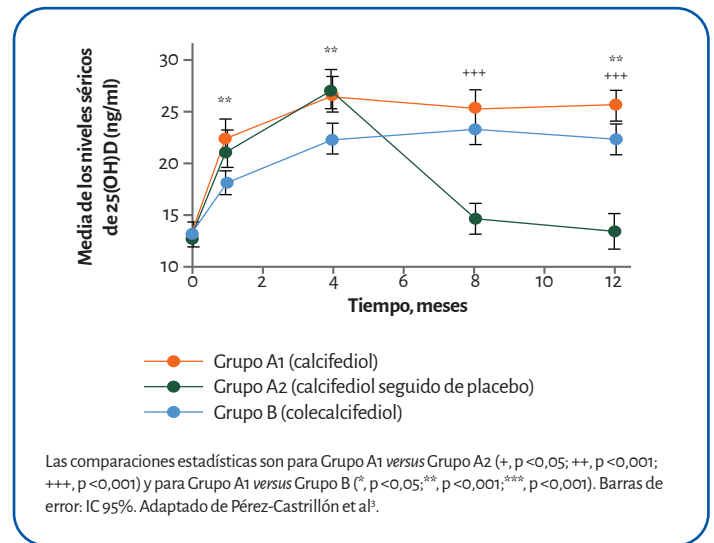
Adaptado de Casado et al¹.

Colecalciferol y calcifediol no son equipotentes. El calcifediol es más hidrofílico, tiene una vida media más corta, un comienzo de acción más rápido y es de 3 a 6 veces más potente para elevar las concentraciones séricas de 25(OH)D. En pacientes con obesidad, síndromes de malabsorción, cirugía bariátrica o tratados con fármacos que afectan al metabolismo de la vitamina D (por ej. antiepilépticos, glucocorticoides,

rifampicina o antirretrovirales), ya que suele requerir dosis 2-3 veces superiores a las habituales, es preferible la administración de calcifediol. Un reciente ensayo clínico aleatorizado ha comparado la eficacia y seguridad a largo plazo de calcifediol frente a colecalciferol en mujeres posmenopáusicas con déficit de VD [n: 303; 25(OH)D < 20 ng/ml]³. Las pacientes fueron aleatorizadas a calcifediol mensual 0,266 mg durante 12 meses, calcifediol mensual 0,266 mg durante 4 meses + placebo durante 8 meses o colecalciferol mensual 25.000 UI durante 12 meses. En la figura 2 podemos observar los resultados obtenidos:

- Calcifediol es más rápido y potente que colecalciferol en el aumento de los niveles séricos de 25(OH)D.
- El tratamiento a largo plazo con calcifediol permite alcanzar y mantener niveles estables de 25(OH)D de una forma segura.
- Al suspender el tratamiento con calcifediol en el mes 4, los niveles de 25(OH)D vuelven a cifras basales, indicando la necesidad de mantener la suplementación una vez alcanzados los niveles óptimos. Se han observado resultados similares tras el cese de tratamiento con colecalciferol en otros estudios⁴.

Figura 2. Niveles medios de 25(OH)D a lo largo del estudio³.



Bibliografía

- Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner. 2021;13(2):84-97.
- US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Cabana M, et al. Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021 Apr 13;325(14):1436-1442.
- Pérez-Castrillón JL, Dueñas-Laita A, Gómez-Alonso C, et al. Long-term treatment and effect of discontinuation of calcifediol in postmenopausal women with vitamin D deficiency: A randomized trial. J Bone Miner Res. 2023; 38(4):471-479
- Graeff-Armas LA, Bendik I, Kunz I, Schoop R, Hull S, Beck M. Supplemental 25-Hydroxycholecalciferol Is More Effective than Cholecalciferol in Raising Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Older Adults. J Nutr. 2020;150(1):73-81.
- Haider F, Ghafoor H, Hassan OF, Farooqui K, Bel Khair AOM, Shoaib F. Vitamin D and cardiovascular diseases: An update. Cureus. 2023 Nov 30;15(11):e49734.

Relación entre déficit de vitamina D y factores de riesgo cardiovascular: fisiopatología y mecanismos



Clara Bonanad Lozano

Hospital Clínico Universitario de Valencia



Daniela Maidana

INCLIVA Instituto de Investigación Sanitaria

La vitamina D es conocida por su papel en la fisiopatología esquelética como regulador del calcio, fósforo y la remodelación ósea, junto con otras hormonas. No obstante, su función en procesos fisiológicos que afectan al sistema cardiovascular aún no se comprende completamente¹.

Si bien se puede adquirir de la dieta, especialmente de fuentes como el pescado graso, aceite de hígado de pescado y champiñones en forma de vitamina D₂ o ergocalciferol, aproximadamente el 90% se sintetiza a partir de exposición solar. La radiación ultravioleta transforma el 7-dehidrocolesterol presente en la piel en colecalciferol o vitamina D₃. Posteriormente, este se une a proteínas transportadoras en la sangre y llega al hígado, donde experimenta hidroxilación produciendo el calcifediol o 25-hidroxitamina D [25 (OH)D₃]. Este compuesto viaja luego hacia el riñón, donde nuevamente se hidroxila, transformándose en calcitriol o 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂D₃], que representa el metabolito activo que ejerce su acción al unirse al receptor de vitamina D (VDR), expresado en numerosas células¹⁻³.

El calcitriol actúa como una hormona al unirse al VDR en células, incluyendo cardiomiocitos, células vasculares y endoteliales. Esta activación del VDR tiene impactos significativos en diversos procesos fisiológicos como el metabolismo lipídico, la glucemia y el sistema-renina-angiotensina-aldosterona, influyendo en más de 200 genes y pudiendo condicionar el desarrollo de factores de riesgo cardiovasculares como la obesidad, hipertensión, diabetes o síndrome metabólico^{2,4}.

EL DÉFICIT DE VITAMINA D SE HA RELACIONADO CON UNA MAYOR INESTABILIDAD DE LAS PLACAS Y UNA MAYOR INCIDENCIA DE INFARTO DE MIOCARDIO.

En las células endoteliales, el VDR regula el desarrollo vascular al modular elementos en el promotor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Además, se ha observado que una mayor expresión de VDR en células endoteliales sometidas a estrés y niveles elevados de calcitriol reducen la expresión de citoquinas y moléculas de adhesión, sugiriendo un papel protector en la progresión de la aterosclerosis. En cardiomiocitos, el calcitriol regula la madurez y diferenciación celular. Estudios con modelos animales deficientes en VDR han revelado niveles elevados de metaloproteinasas de matriz (MMP), péptido natriurético atrial y un aumento en la masa

ventricular. Dietas deficientes en vitamina D en ratas se asociaron con una mayor presión sistólica y concentraciones más bajas de calcio, efectos que fueron revertidos con la suplementación de análogos de vitamina D¹.

Además, se ha observado una asociación entre el déficit de vitamina D y la progresión de aterotrombosis y calcificación vascular. La vitamina D regula la maduración de los macrófagos e infiltración en la vasculatura, afectando la expresión de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión, componentes críticos en la progresión de la aterosclerosis. Además, el déficit de vitamina D se ha relacionado con una mayor inestabilidad de las placas y una mayor incidencia de infarto de miocardio^{1,2}.

En conclusión, la vitamina D desempeña un papel crucial en la regulación de múltiples componentes celulares del sistema cardiovascular. Aunque se han observado asociaciones entre el déficit de vitamina D y el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular, se requieren más ensayos clínicos para establecer una relación causal clara. En el futuro, el sistema vitamina D/VDR podría ser un objetivo terapéutico potente no solo para enfermedades cardiovasculares, sino también para diversas enfermedades inflamatorias^{5,6}.

Bibliografía

1. Nitsa A, Toutouza M, Machairas N, Mariolis A, Philippou A, Koutsilieris M. Vitamin D in cardiovascular disease. *Vivo Athens Greece*. 2018;32(5):977-81.
2. Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2021;40(5):2946-57.
3. Lorenzo P, Moreno A, Leza J.C, Lizasoain I, Moro M.A, Portolés A, Velázquez. *Manual de Farmacología básica y clínica*. 19 ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2018.
4. Aceña Á, Pello Lazaro AM, Egido J, González Parra E, Tuñón J. Vitamina D: aterosclerosis y cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2022; 22:8-13.
5. Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M, Brambilla M, Camera M, Marenzi G. Vitamin D and cardiovascular disease: Current evidence and future perspectives. *Nutrients*. 2021 Oct 14;13(10):3603.
6. Cortese F, Costantino MF, Luzi G, Di Marino S, Giordano P, Monitillo F. Vitamin D and cardiovascular disease risk. A literature overview. *Mol Biol Rep*. 2022;49(9):8925-42.

Con la colaboración de:



HIDR1-00010-2024