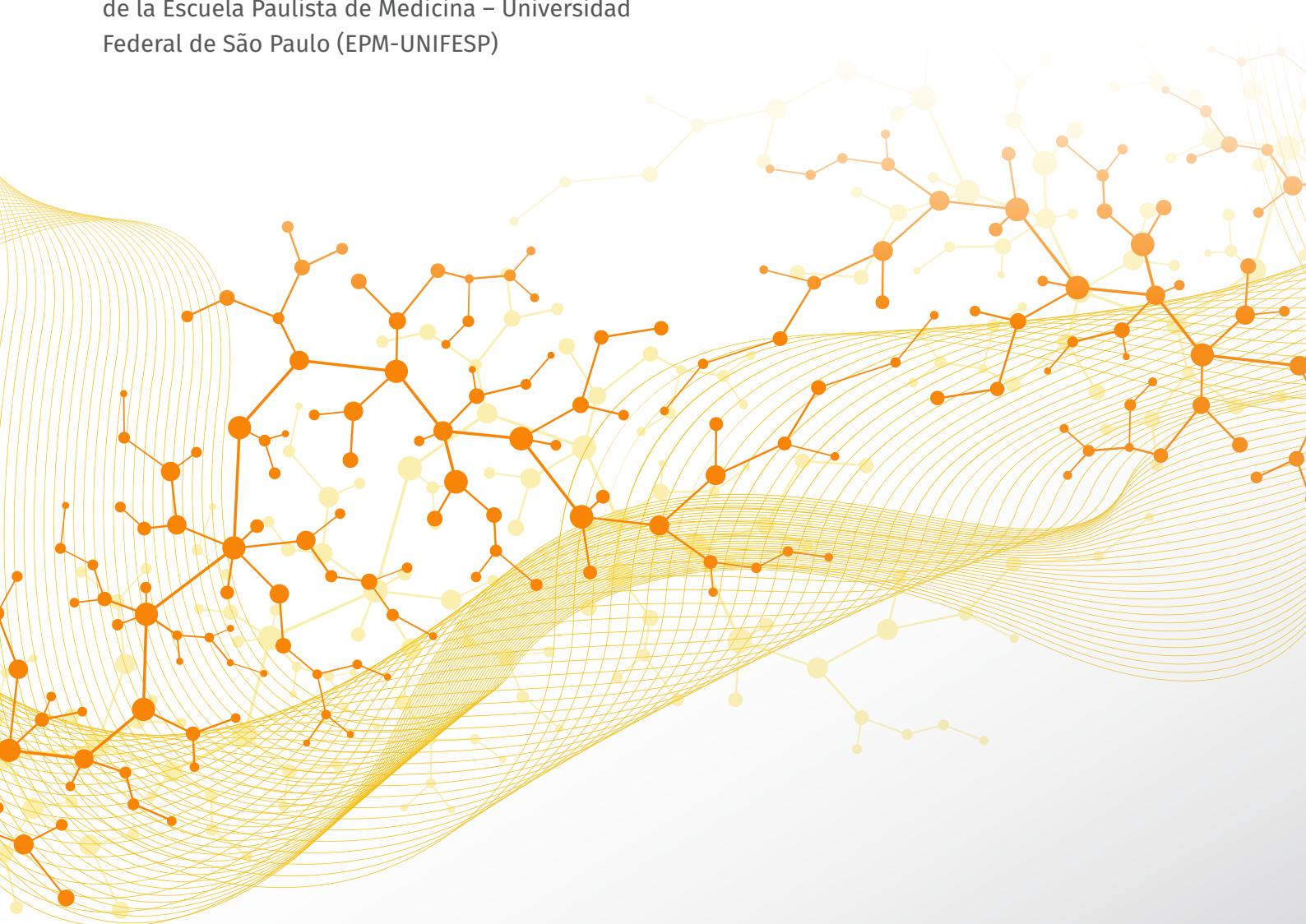


Calcifediol

Una nueva forma de
suplementar la vitamina D

Dr. Sergio Setsuo Maeda | CRM-SP 94164

Médico asistente de la disciplina de Endocrinología
de la Escuela Paulista de Medicina – Universidad
Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP)



Fuentes alimentarias y metabolismo de la vitamina D

A pesar de denominarse vitamina, conceptualmente se trata de una prehormona. Junto con la parathormona (PTH), actúan como importantes reguladoras de la homeostasis del calcio y del metabolismo óseo. Aunque de manera insuficiente, puede obtenerse a partir de fuentes alimentarias, por ejemplo, aceite de hígado de bacalao y peces grasos (salmón, atún, caballa); por eso, la síntesis cutánea endógena representa la principal fuente de esta “vitamina” para la mayoría de los seres humanos. La vitamina D puede ser encontrada en las formas de ergocalciferol (vitamina D2) y de colecalciferol (vitamina D3). La vitamina D2 puede ser obtenida a partir de levaduras y plantas.^(1,2)

En la piel, el precursor es el 7-dehidrocolesterol (7-DHC) que durante la exposición solar, sufre una fragmentación fotoquímica para originar el precolecalciferol (vitamina D3) por la acción de los fotones UVB en la epidermis. A continuación viene una isomerización dependiente de la temperatura, que transforma este intermediario en colecalciferol, que es transportado al hígado por la DBP (proteína conectora de la vitamina D), donde ocurre una hidroxilación del carbono 25, por la enzima CYP27B1, ocasionando la formación de 25 hidroxí-vitamina D [25(OH)D], por un proceso que no es estrictamente regulado, ya que ocurre sin control, y que depende de la combinación de suministros cutáneos y dietéticos de la vitamina D.^(1,2)

A continuación, la 25(OH)D es transportada a los riñones por la DBP, donde ocurre la conversión en calcitriol o 1,25 dihidroxí-vitamina D [1,25(OH)2D], que es el metabolito más activo y es responsable de estimular la absorción de calcio y fósforo por el intestino. La hidroxilación en el riñón es estimulada por el PTH y suprimida por el fósforo y por el FGF-23. Su producción es controlada estrechamente por retroregulación, al haber influencia en su propia síntesis a través de la disminución de la actividad de la 1 α -hidroxilasa. Este mecanismo refleja una acción directa de la 1,25(OH)2D en los riñones; sin embargo, todavía hay una acción inhibitoria sobre la producción de PTH en las

paratiroides.^(1,2) La 1 α -hidroxilasa también puede ser encontrada en otras células y tejidos, como piel, próstata, mama, intestino, pulmón, célula β pancreática, monocito y células de la paratiroide. La 1,25(OH)2D también puede ser sintetizada localmente por estas células y tejidos.^(1,2)

El receptor de la vitamina D (VDR) pertenece a la superfamilia de los receptores nucleares de los factores reguladores de la transcripción de las hormonas esteroideas, ácido retinoico, hormona tiroidea y vitamina D. Después de la conexión de la 1,25(OH)2D con el VDR, este interactúa con el receptor del ácido retinoico, formando un complejo heterodimérico (RXR-VDR) que, a su vez, se conecta a secuencias específicas del ADN, conocidas como Elemento Responsivo a la Vitamina D (VDRE). Los principales órganos objetivo para la 1,25(OH)2D son intestino, hueso, glándulas paratiroides y riñón. Sin embargo, la presencia de sus receptores fue demostrada en varios otros tejidos.^(1,2)

Funciones de la vitamina D

La vitamina D tiene importantes acciones relacionadas con la esfera ósteomuscular, promoviendo la mayor absorción de calcio en el intestino, modulando la secreción de PTH y promoviendo una mejor función muscular.⁽¹⁾ En el tratamiento de la osteoporosis, la adecuación de calcio y vitamina D es fundamental para que las medicaciones antiosteoporosis puedan tener su eficacia esperada.⁽³⁾

Las acciones no óseas de la vitamina D son muy investigadas hoy día, y vale la pena destacar la importante revisión sistemática de metaanálisis de estudios de intervención de Autier et al. que mostró beneficios en reducción de mortalidad en pacientes con cáncer, riesgo de parto prematuro y preeclampsia en gestantes, y mejora de la función muscular y parámetros respiratorios, además de prevención de infecciones respiratorias principalmente en individuos discapacitados [25(OH)D < 20 ng/mL].⁽⁴⁾

Recomendaciones actuales

La mensuración de la 25(OH)D es recomendada para la evaluación del estado de la vitamina D^(1,5,6) en individuos con riesgo de hipovitaminosis D o en aquellos para cuya situación clínica sea relevante. Según la Sociedad Brasileña de Endocrinología y Estudios del Metabolismo (SBEM) y la Sociedad de Medicina Patología Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), las principales indicaciones basadas en datos de historial clínico, examen físico y exámenes complementarios para la solicitud del nivel sérico de 25(OH)D son: ancianos, individuos con restricción de exposición solar, gestantes, osteoporosis, caídas frecuentes y fracturas, enfermedades osteometabólicas e inflamatorias, enfermedad renal crónica, pacientes posbariátricos y portadores de síndromes de mala absorción y usuarios de medicaciones que interfieran en el metabolismo de la vitamina D (glicocorticoides, anticonvulsivantes, antirretrovirales, entre otras).^(5,6)

Basado en datos de la literatura, el nuevo posicionamiento con relación a los valores ideales de la 25(OH)D para la población deberá ser estrictificado según la edad y las características clínicas individuales, siendo superior a 20 ng/mL el valor deseable para la población saludable (hasta 60 años), y entre 30 y 60 ng/mL el valor recomendado para los grupos de riesgo anteriormente mencionados.^(5,6)

En los casos de deficiencia se recomienda dosis de ataque con colecalciferol en la dosis de 50.000 UI/semana o 7.000 UI/día durante ocho semanas, seguida por un mantenimiento de 1.000-2.000 UI/día para los grupos de riesgo con el objetivo de mantener las concentraciones de 25(OH)D arriba de 30 ng/mL⁽¹⁾. La vitamina D3, cuando se administra en las posologías descritas arriba, es bastante segura.^(1,2)

Mecanismo de acción del calcifediol

En comparación con el colecalciferol, el calcifediol es mucho más polar y por eso es absorbido por la corriente sanguínea (vena porta). La eficacia de absorción de colecalciferol es buena, pero no completa (promedio del 79% en individuos normales), según determinado a partir de la recuperación de colecalciferol marcado en las heces. La absorción intestinal de calcifediol radiomarcado es del 93% en individuos normales y (casi) igualmente eficiente en pacientes con mala absorción de grasa grave debido a celiaquía o pancreatomectomía y sólo ligeramente disminuida en pacientes con enfermedad del intestino corto. El colecalciferol oral es transportado por quilomicrones y alcanza la circulación general después del transporte por vía linfática. El calcifediol oral es absorbido con eficacia muy alta (cerca del 100%), y después de la absorción intestinal, es transportado directamente a la corriente sanguínea por la vena porta. Estas diferencias explican el pico más rápido y más alto de los niveles plasmáticos de calcifediol comparado con colecalciferol después de la ingesta oral aguda.⁽⁷⁾

Además, el calcifediol tiene mayor afinidad por la proteína de transporte, lo que permite una interiorización más eficiente dentro del sistema megalina-cubilina. Esto hace que el calcifediol, por sus propiedades farmacocinéticas, sea preferido en situaciones como insuficiencia hepática, insuficiencia renal crónica, mala absorción y obesidad. Esto se debe a su mayor solubilidad, menor aprisionamiento en el tejido adiposo, menor volumen de distribución, evitando el metabolismo hepático y con mecanismo distinto de absorción.⁽⁸⁾

Diferencias farmacocinéticas entre colecalciferol y calcifediol

El aumento medio de 25(OH)D sérica (todos los estudios combinados) después de la ingesta de 1 µg (40 UI) colecalciferol por día fue de $0,612 \pm 0,35$ ng/ml, mientras que el aumento medio fue de $1,9 \pm 0,68$ ng/ml por micrograma oral de calcifediol. Con base en este cálculo, la potencia relativa general del calcifediol oral fue de 3,11 mayor en comparación con el colecalciferol oral.⁽⁷⁾

Así, una potencial ventaja adicional del calcifediol es que el aumento de 25(OH)D es lineal e independiente de los valores basales de 25(OH)D. En resumen, estos estudios mostraron que el calcifediol parece ser más eficaz que el colecalciferol (2-6 veces), y que su uso ocasiona un aumento más rápido de 25(OH)D. Consecuentemente, estos aspectos afectan tanto a su absorción intestinal como al transporte circulante de DBP, además de la distribución de todo el cuerpo de su metabolito administrado por vía oral, exhibiendo una semivida mucho más corta (aproximadamente 10-13 días) que el colecalciferol parental. El uso de calcifediol puede ser más costo-efectivo en pacientes obesos y en aquellos con síndromes de mala absorción.^(9,10,11) Su uso puede ser benéfico en pacientes que toman medicamentos que interfieren en la enzima hepática citocromo P-450, particularmente drogas corticosteroides o anticonvulsivantes. Así, por lo menos en estas condiciones específicas, calcifediol puede ser usado como una alternativa al colecalciferol.⁽⁹⁾

Resultados de los principales estudios clínicos con calcifediol

El ensayo clínico de 1 año, fase III-IV, doble ciego, aleatorizado, controlado y multicéntrico de Pérez-Castrillón et al. evaluó a 298 mujeres en la posmenopausia deficientes de vitamina D con relación a la eficacia y seguridad con los siguientes esquemas: calcifediol 266 mcg/mes por 12 meses, calcifediol 266 mcg/mes por 4 meses seguido por placebo por 8 meses y colecalciferol 25.000 UI/mes por 12 meses. En el mes 4, un 35,0% de las participantes tratadas con calcifediol y un 8,2% de aquellas tratadas con colecalciferol alcanzaron niveles séricos de 25(OH)D arriba de 30 ng/ml ($p < 0,0001$), siendo que la diferencia más notable fue observada después del primer mes de tratamiento (alteración media \pm desviación típica = $9,7 \pm$

$6,7$ y $5,1 \pm 3,5$ ng/ml en pacientes tratadas con calcifediol y colecalciferol, respectivamente).⁽¹²⁾

Shieh et al. evaluaron a 35 adultos con más de 18 años de edad con niveles de 25(OH)D < 20 ng/mL que recibieron 60 mcg (2400 UI)/d de colecalciferol o 20 µg/d de calcifediol. En 4 semanas, el 87,5% de los participantes del grupo calcifediol tenían niveles totales de 25(OH)D ≥ 30 ng/mL, en comparación con el 23,1% de los participantes del grupo colecalciferol ($P = 0,001$), independientemente de la raza/etnia.⁽¹³⁾

Gonelli et al. evaluaron a 50 mujeres con osteopenia/osteoporosis con niveles séricos de 25(OH)D entre 10 y 20 ng/ml que fueron aleatorizadas para un tratamiento de 6 meses con calcifediol oral 20 µg/día o 30 µg/día. El pico de aumento de los niveles de 25(OH)D fue alcanzado después de 90 días de tratamiento en el grupo 1 (59,3 ng/ml) y después de apenas 60 días en el grupo 2 (72,3 ng/ml); posteriormente, en ambos grupos, los niveles de 25(OH)D mostraron una tendencia de estabilización. Después de 30 días, todos los pacientes tratados con 30 µg/día presentaron valores de 25(OH)D > 30 ng/ml. Además, el tratamiento de 6 meses con calcifediol en la dosis de 30 µg ocasiona un aumento modesto, pero significativo, en la fuerza del miembro superior.⁽¹⁴⁾

Conclusiones

El calcifediol oral presenta algunas ventajas en la suplementación oral en comparación con el colecalciferol. En primer lugar, los resultados de los estudios muestran que el calcifediol oral ocasiona un aumento más rápido y significativo de la concentración sérica 25(OH)D en comparación con colecalciferol oral. En segundo lugar, el calcifediol oral es más potente que el colecalciferol, de manera que dosis más bajas son necesarias. En tercer lugar, el calcifediol oral tiene una tasa más alta de absorción intestinal y eso puede tener beneficios importantes en el caso de disminución de la capacidad de absorción intestinal. Además, una ventaja potencial del uso oral de calcifediol es una curva dosis-respuesta más lineal, mientras que una mayor ingesta de colecalciferol no ocasiona un aumento lineal en las concentraciones séricas de 25(OH)D.

Bibliografía

- 1) Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(5):411-33.
- 2) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
- 3) Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, Minisola S, Rossini M. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009 Feb;20(2):239-44.
- 4) Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, Pizot C, Boniol M. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Dec;5(12):986-1004.
- 5) Ferreira CES; Maeda SS; Batista MC; Lazaretti-Castro M; Vasconcellos LS; Madeira M; Soares LM; Borba VZC; Moreira CA. Consensus – reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *J Bras Patol Med Lab* 2017;53(6):377-381.
- 6) Moreira CA, Ferreira CEDS, Madeira M, Silva BCC, Maeda SS, Batista MC, Bandeira F, Borba VZC, Lazaretti-Castro M. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). *Arch Endocrinol Metab.* 2020 Aug;64(4):462-478.
- 7) Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int.* 2018 Aug;29(8):1697-1711.
- 8) Pérez-Castrillón JL, Usategui-Martín R, Pludowski P. Treatment of Vitamin D Deficiency with Calcifediol: Efficacy and Safety Profile and Predictability of Efficacy. *Nutrients.* 2022 May 5;14(9):1943.
- 9) Cesareo R, Falchetti A, Attanasio R, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Hypovitaminosis D: Is It Time to Consider the Use of Calcifediol? *Nutrients.* 2019 May 6;11(5):1016.
- 10) Charoenngam N, Kalajian TA, Shirvani A, Yoon GH, Desai S, McCarthy A, Apovian CM, Holick MF. A pilot-randomized, double-blind crossover trial to evaluate the pharmacokinetics of orally administered 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in healthy adults with differing BMI and in adults with intestinal malabsorption. *Am J Clin Nutr.* 2021 Sep 1;114(3):1189-1199.
- 11) Brancatella A, Cappellani D, Vignali E, Canale D, Marcocci C. Calcifediol Rather Than Cholecalciferol for a Patient Submitted to Malabsortive Bariatric Surgery: A Case Report. *J Endocr Soc.* 2017 Jul 14;1(8):1079-1084.
- 12) Pérez-Castrillón JL, Dueñas-Laita A, Brandí ML, Jódar E, Del Pino-Montes J, Quesada-Gómez JM, Cereto Castro F, Gómez-Alonso C, Gallego López L, Olmos Martínez JM, Alhambra Expósito MR, Galarraga B, González-Macías J, Bouillon R, Hernández-Herrero G, Fernández-Hernando N, Arranz-Gutiérrez P, Chinchilla SP. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2021 Oct;36(10):1967-1978.
- 13) Shieh A, Ma C, Chun RF, Witzel S, Rafison B, Contreras HTM, Wittwer-Schegg J, Swinkels L, Huijs T, Hewison M, Adams JS. Effects of Cholecalciferol vs Calcifediol on Total and Free 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Apr 1;102(4):1133-1140.
- 14) Gonnelli S, Tomai Pitinca MD, Camarri S, Lucani B, Franci B, Nuti R, Caffarelli C. Pharmacokinetic profile and effect on bone markers and muscle strength of two daily dosage regimens of calcifediol in osteopenic/osteoporotic postmenopausal women. *Aging Clin Exp Res.* 2021 Sep;33(9):2539-2547.



**ampli-D[®] es la marca de calcifediol de DSM.
Producido en EE.UU. y en Suiza con los
más altos estándares de calidad,
trazabilidad y fiabilidad.**

Para tener más informaciones sobre ampli-D[®],
entre a www.amplid.com.mx