



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

Máster en Nutrición Geriátrica

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**Efectos adversos asociados a la suplementación con calcifediol frente  
a la suplementación con colecalciferol.**

AUTOR: DIEGO PASCUAL FERREIRO

TUTORES: José Luis Pérez Castrillón y Ricardo Usategui Martín

Valladolid, 2023

## ÍNDICE

<b>RESUMEN Y PALABRAS CLAVE</b>	2
<b>ABREVIATURAS</b>	3
<b>INTRODUCCIÓN</b>	4
1. Vitamina D: formas y mecanismo de acción	4
2. Efecto del envejecimiento en el metabolismo de la vitamina D	5
3. Prevalencia del déficit de vitamina D	6
4. Consecuencias del déficit de vitamina D	7
5. Metabolismo óseo	9
6. Alteraciones del metabolismo óseo. Osteoporosis	11
7. Tratamiento. Formas actuales de suplementación	15
8. Hipervitaminosis	17
<b>OBJETIVOS</b>	19
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	20
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	22
<b>LIMITACIONES Y FORTALEZAS</b>	34
<b>CONCLUSIONES</b>	35
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	36

## RESUMEN

Niveles insuficientes o deficiencia de vitamina D suponen, en la actualidad, una epidemia en todo el mundo, afectando a niños, adultos, especialmente mujeres posmenopáusicas, y ancianos, con múltiples consecuencias en el sistema musculoesquelético, inmune o cardiovascular, entre otros, considerando que su función principal es la regulación de la homeostasis del calcio. En este sentido, la suplementación con vitamina D es fundamental para la prevención y el tratamiento de la problemática, con la osteoporosis como una de las grandes consecuencias. Hoy en día, la forma más utilizada como suplemento de vitamina D es el colecalciferol (vitamina D3), aunque el calcifediol (25(OH)D3) también ha sido sugerido como alternativa terapéutica, ya que tiene una vida media mucho más corta y provoca un aumento más rápido y sostenido de los niveles séricos de 25(OH)D3 en comparación con el colecalciferol. Así, el objetivo de la presente revisión bibliográfica fue conocer la evidencia actual sobre la seguridad de la suplementación con calcifediol frente a la suplementación con colecalciferol en la prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D; concluyendo que ambos son seguros, ya que a ninguno se le ha atribuido efectos adversos con las dosis utilizadas.

Palabras clave: “Calcifediol”, “colecalciferol”, “osteoporosis”, “efectos adversos”, “déficit”, “suplementación”

## ABREVIATURAS

- 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>: 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol
- 25(OH)D<sub>3</sub>: 25-hidroxicolecalciferol o calcifediol
- AMM: Asociación Mundial Médica
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- AGCC: Ácidos grasos de cadena corta
- ARN: Ácido ribonucleico
- CAMP: Péptido antimicrobiano de catelicidina
- D<sub>2</sub>: Ergocalciferol
- D<sub>3</sub>: Colecalciferol
- DE: Desviación estándar
- dl: Decilitro
- DMO: Densidad mineral ósea
- DXA: Absorciometría de rayos X de energía DUAL
- EA: Efecto adverso
- ECV: Enfermedad cardiovascular
- FGF-23: Factor de crecimiento de fibroblastos
- IL-1: Interleucina 1
- IL-6: Interleucina 6
- IL-15: Interleucina 15
- IL-17: Interleucina 17
- L: Litro
- M-CSF: Factor estimulante de colonias de macrófagos
- MI: Microbiota intestinal
- Min: Minuto
- ml: Mililitro
- Ng: Nanogramo
- Nmol: Nanomol
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PTH: Hormona paratiroidea
- QCT: Tomografía computarizada cuantitativa
- QUS: Ultrasonido cuantitativo
- RANKL: Receptor del activador nuclear K
- TFG: Tasa de función glomerular
- TNF: Factor de necrosis tumoral
- UI: Unidad internacional
- UVB: Luz ultravioleta B
- VDR: Receptor intracelular de vitamina D
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
- µg: Microgramo

## INTRODUCCIÓN

### 1. Vitamina D: formas y mecanismo de acción

La vitamina D es una vitamina liposoluble. Las vitaminas liposolubles son solubles en grasas y aceites y son almacenadas en el tejido graso y en el hígado. Sin embargo, muy pocos alimentos contienen la vitamina de manera natural. No obstante, el ser humano es capaz de sintetizarla cuando la piel se expone directamente al sol (de hecho, en ocasiones, se denomina “la vitamina de la luz del sol”); de manera que la exposición al sol, con protección solar, se hace fundamental para satisfacer los requerimientos de esta vitamina (1).

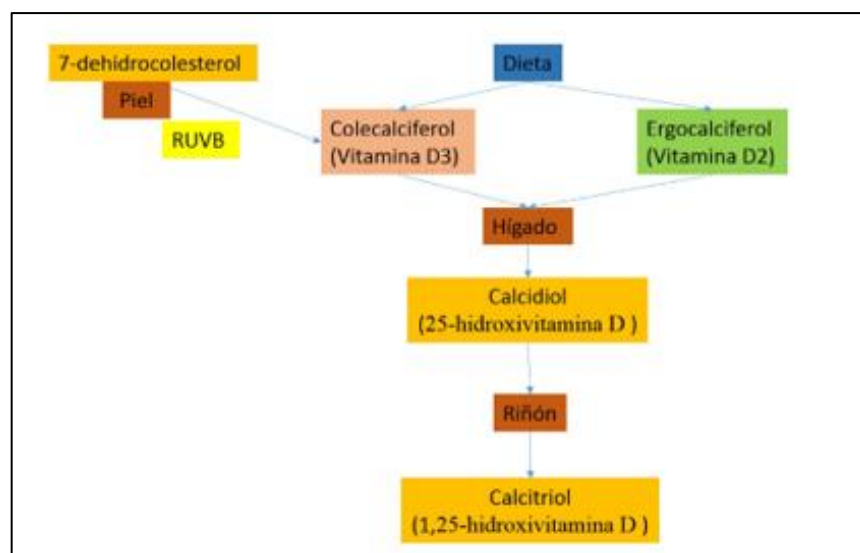
La vitamina D se encuentra en la naturaleza en dos formas distintas: vitamina D<sub>2</sub>, también conocida como ergocalciferol, y vitamina D<sub>3</sub>, o colecalciferol. Ambas se presentan en ciertos alimentos, el ergocalciferol en champiñones, algunas setas, ciertas algas y levaduras y el colecalciferol en productos lácteos, huevos y pescado. Sin embargo, la mayor parte de la vitamina D, en el ser humano, proviene de la transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol en colecalciferol en presencia de luz solar (2). Precisamente, el presente trabajo se centra en la comparación de este último y el calcifediol.

#### - Mecanismo de acción

Como se ha señalado, la mayor parte del colecalciferol se genera en la piel tras la exposición al sol. La energía de la luz se absorbe en la piel a través del 7-dehidrocolesterol, donde la luz ultravioleta B (UVB) transforma el 7-dehidrocolesterol en colecalciferol, una molécula de vitamina D inactiva. Seguidamente, el colecalciferol sufre dos procesos de hidroxilación para ser activado. La primera hidroxilación ocurre en el hígado a través de la enzima 25-hidroxilasa (CYP2R1 y CYP27A1) y da como resultado 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D<sub>3</sub>), también llamado calcidiol o calcifediol, siendo este el metabolito utilizado como medida del estado de vitamina D en el organismo. La segunda hidroxilación ocurre en los riñones a través de la enzima 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1), produciendo 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> o calcitriol), la forma biológicamente activa de la vitamina D (3). La producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> se regula mediante la hormona paratiroidea (PTH) y un fósforo sérico disminuido y se inhibe por el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-23), que también regula los niveles de fósforo sérico (18). El calcitriol es una molécula hidrófoba que requiere una proteína transportadora, la proteína de unión a la vitamina D, para su transporte por el torrente sanguíneo. Una vez liberado, el calcitriol

se une a los receptores intracelulares de vitamina D (VDR) los cuales se encuentran en el intestino delgado, los túbulos renales y los huesos, y, además, en varios tipos de células, como linfocitos, células pancreáticas, queratinocitos, paratiroides y la glándula pituitaria. El calcitriol es la principal hormona que controla la homeostasis mineral y la función ósea. Asimismo, promueve la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado, aumenta la densidad mineral ósea al suprimir la reabsorción ósea e incrementa la secreción de fósforo en el túbulo renal (3). Sin vitamina D solo se absorbe entre un 10-15% del calcio de la dieta y alrededor del 60% del fósforo (Figura 1).

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  tiene diferentes acciones biológicas, que incluyen la inhibición de la proliferación celular, la angiogénesis y la producción de renina, la inducción de la diferenciación terminal, y la estimulación de la producción de catelicidina de los macrófagos y de insulina (4).



**Figura 1.** Metabolismo de la vitamina D

## 2. Efecto del envejecimiento en el metabolismo de la vitamina D

El envejecimiento del organismo provoca una serie de efectos en el metabolismo de la vitamina D, entre los que podemos encontrar:

- **Resistencia intestinal de la absorción de calcio al 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> circulante**

En personas jóvenes sanas, existe una correlación positiva entre la absorción de calcio y la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sérica; mientras que, en personas mayores y pacientes con osteoporosis, la respuesta de absorción de calcio es menor en relación con la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sérica que en los jóvenes; datos que sugieren una resistencia intestinal a la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> endógena circulante.

- **Disminución de la producción renal de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> por el envejecimiento del riñón**

Por otro lado, a medida que la función renal disminuye con la edad, hay una reducción en la actividad de la enzima renal 1 $\alpha$ hidroxilasa que convierte la 25(OH)D<sub>3</sub> en 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Los niveles séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> están inversamente relacionados con la creatinina sérica y la tasa de función glomerular (TFG). Una TFG de 50 ml/min es un nivel que afecta la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Muchas personas mayores de 80 años tienen una TFG inferior a 50 ml/min, de modo que es común que la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sea menor en este grupo de edad.

- **Disminución de la producción de vitamina D en la piel**

Asimismo, el envejecimiento reduce la producción de vitamina D en la piel. Existe una menor concentración de 7-dehidrocolesterol en la epidermis de las personas mayores en comparación con individuos jóvenes y una respuesta reducida a la luz ultravioleta, dando como resultado una disminución del 50% en la formación de provitamina D<sub>3</sub>.

- **Sustrato deficiente de vitamina D**

Todos los cambios relacionados con la edad en el metabolismo de la vitamina D se magnifican si, además, existe una deficiencia concomitante de esta, ya que limita el suministro de sustrato para 25(OH)D<sub>3</sub> y, en última instancia, de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Precisamente, esta deficiencia es un problema común en la población anciana; de manera que es fundamental que se reconozca de forma temprana, pues es prevenible y tratable. La disminución de la 25(OH)D<sub>3</sub> sérica limita aún más la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, especialmente cuando también hay disfunción renal (5).

### **3. Prevalencia del déficit de vitamina D**

A pesar de los intentos por establecer unos niveles óptimos de vitamina D, estos todavía siguen siendo controvertidos, pues no existe un consenso que fije los niveles óptimos de esta vitamina. No obstante, la Asociación Mundial Médica propone los siguientes criterios para el diagnóstico del déficit de vitamina D, que se determinan a través del 25(OH)D<sub>3</sub> sérico.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de deficiencia de vitamina D según la Asociación Mundial Médica (7)

Diagnóstico	25(OH)D3 sérico
Valores normales	>30ng/ml (>75nmol/L)
Insuficiencia	20-30 ng/ml (50-75 nmol/L)
Deficiencia	<20ng/ml (<50ng/ml)

Hoy en día, el déficit de esta vitamina supone una "epidemia" global que afecta a niños, jóvenes, adultos, especialmente mujeres postmenopáusicas, y ancianos, pero sobre todo se asocia a pacientes que han sufrido fracturas osteoporóticas, cuya prevalencia de niveles bajos de 25(OH)D3 llega al 100%. Estudios epidemiológicos sobre el estado de la vitamina D realizados en Europa, Sudamérica, Norteamérica, Asia y Oceanía, publicados por Hilger J et al. (8), estimaron que el 88,1% de la población mundial tendría niveles de 25(OH)D3 por debajo de 30ng/ml. Además, según esta revisión, el 37% de la población mundial estaría por debajo de 20 ng/mL, e incluso hasta un 6,7% de los individuos tendría niveles de 25(OH)D3 por debajo de 10 ng/mL, considerado un déficit severo.

En España, como en el resto del mundo, la deficiencia de vitamina D se encuentra ya en niños y en jóvenes y persiste en adultos, principalmente en mujeres postmenopáusicas, y en ancianos que viven en sus domicilios o institucionalizados, con un porcentaje mayor en estos últimos (9).

La deficiencia de vitamina D puede ser provocada por una serie de factores de riesgo entre los que se encuentran: síntesis cutánea inadecuada de vitamina D, en la que intervienen factores como la edad, la obesidad, factores geográficos, una ingesta inadecuada de vitamina D en la dieta, factores perinatales, como pueden ser una deficiencia materna de vitamina D durante el embarazo o la precocidad, trastornos genéticos o endocrinos o la ingesta de medicamentos (10).

#### **4. Consecuencias del déficit de vitamina D**

La deficiencia de vitamina D conlleva una serie de consecuencias en múltiples sistemas del organismo entre los que destacan los siguientes:



#### - Sistema musculoesquelético

La deficiencia de vitamina D genera problemas en el metabolismo del calcio, el fósforo y los huesos, especialmente reduciendo la eficiencia de la absorción intestinal de calcio y fósforo de la dieta, que tiene como resultado un aumento en los niveles de PTH. El aumento de la actividad osteoclástica mediado por PTH crea focos locales de debilidad ósea provocando una disminución generalizada de la densidad mineral ósea (DMO) (4). La deficiencia severa de vitamina D puede causar raquitismo en bebés y niños y osteomalacia en adultos. Además, la deficiencia subclínica puede estar asociada con la osteoporosis y una mayor incidencia de fracturas, las cuales se abordarán más adelante (9). La acción de la vitamina D es esencial para la homeostasis ósea, ya que la deficiencia severa perjudica el depósito de minerales a cualquier edad.

Por otro lado, la vitamina D al unirse al receptor VDR en las fibras musculares aumenta su tamaño, mejorando la fuerza muscular y el rendimiento físico. Se ha demostrado que en personas mayores los niveles séricos de vitamina D están relacionados de forma independiente con la pérdida de masa y fuerza, idea que sugiere que las personas mayores con deficiencia de vitamina D están muy expuestas a desarrollar sarcopenia. Además de la sarcopenia, se manifiesta que las personas mayores con deficiencia de vitamina D tienen un mayor riesgo de otros síndromes geriátricos importantes, como fragilidad y caídas (11).

#### - Sistema inmune

Asimismo, la vitamina D es un reconocido regulador de la inmunidad innata.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  mejora la producción de defensina  $\beta_2$  y péptido antimicrobiano de catelicidina (CAMP) por queratinocitos de macrófagos y monocitos, aumentando su actividad antimicrobiana. Además, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  incrementa la quimiotaxis, la autofagia y la fusión fagolisosomal de las células inmunitarias innatas. Los macrófagos formados después del estímulo con interleucina-15 (IL-15) responden al estímulo con vitamina D ampliando su actividad antimicrobiana. El  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  aumenta la regulación de CAMP no solo por los monocitos/macrófagos, sino también por otras células que participan en el sistema inmunitario innato como puede ser la primera barrera de defensa (queratinocitos, células epiteliales, intestinales, pulmonares y corneales, y trofoblastos de placenta). En este sentido, la vitamina D es capaz de modular el sistema inmunitario innato, aumentando también la capacidad fagocítica de las células inmunitarias y reforzando la función de barrera física de las células epiteliales (20).

Completando lo anterior, la deficiencia de vitamina D se asocia frecuentemente con infecciones como el VIH, la tuberculosis o de las vías respiratorias superiores. Además, se ha encontrado repetidamente niveles más bajos de 25(OH)D<sub>3</sub> en sujetos con esclerosis múltiple, diabetes autoinmune u otras enfermedades autoinmunes.

#### - **Sistema cardiovascular**

Por otro lado, un estado deficiente de vitamina D se asocia con factores de riesgo y eventos cardiovasculares (10). La vitamina D tiene efectos pleiotrópicos cardiovasculares al activar el VDR nuclear en los cardiomiocitos y las células endoteliales vasculares y al regular el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la adiposidad, el gasto de energía y la actividad de las células pancreáticas. En los seres humanos, la deficiencia de vitamina D se ha relacionado con la disfunción vascular, la rigidez arterial y la hipertrofia del ventrículo izquierdo, pues la falta de VDR conduce a un aumento de la masa del ventrículo izquierdo y a un incremento de los niveles de péptido natriurético auricular, junto con un desequilibrio de la homeostasis, las metaloproteasas cardíacas y los fibroblastos. Además, la deficiencia de vitamina D puede inducir la inflamación de la grasa epicárdica y la pared del vaso a través de la interacción directa con el factor nuclear kappa beta, que aumenta la respuesta inflamatoria y promueve la ateromatosis y la ECV. Como consecuencia, la insuficiencia de vitamina D da lugar a una mayor rigidez arterial y disfunción endotelial en los vasos sanguíneos, induciendo la aterogénesis con un papel importante en la regulación de la presión arterial; mientras que la deficiencia de vitamina D podría conducir a la proliferación de células del músculo liso vascular, disfunción de las células endoteliales y aumento de la inflamación (14).

#### **5. Metabolismo óseo**

La función principal de la vitamina D es la regulación de la homeostasis del calcio, tanto la sistémica, actuando en el intestino, los riñones y el hueso, como la intracelular en los diferentes tejidos. La vitamina D mantiene las concentraciones plasmáticas de calcio a través de tres formas distintas:

- Induce las proteínas que están involucradas en la absorción intestinal del calcio y, además, estimula la absorción intestinal del fosfato (12). El 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> actúa sobre el intestino por vía genómica y no genómica. La primera sigue un mecanismo muy bien caracterizado. La hormona se liga a un receptor: una proteína intercelular de alta

afinidad presente en el núcleo. El complejo hormona-receptor se une a secuencias reguladoras del ADN nuclear y controla la transcripción de ARN mensajeros específicos que, a su vez, controlan la síntesis de proteínas específicas (osteocalcina, colágeno, fosfatasa alcalina, calbindina-D). La calbindina-D promueve la absorción de calcio por difusión facilitada. El calcio se une al borde en el cepillo luminal y se traslada el complejo calbindina-Ca a la membrana basal donde transfiere el calcio a una bomba Ca-ATPasa que lo vuelca a la circulación.

Por otro lado, la vía no genómica modula un transporte rápido de calcio llamado “transcaltaquia”, que involucra la apertura de canales de calcio operados por el voltaje a través de la membrana. El receptor de membrana de la vía no genómica es peculiar, porque es afín con el del citosol (ligan el mismo esteroide:  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), pero con diferente dominio proteico para el ligamiento.

Los procesos que participan en la absorción intestinal de calcio representan el primer paso para el ingreso del calcio de la dieta en los procesos fisiológicos que contribuyen tanto al crecimiento del esqueleto como a la homeostasis cálcica (intra y extracelular) (21).

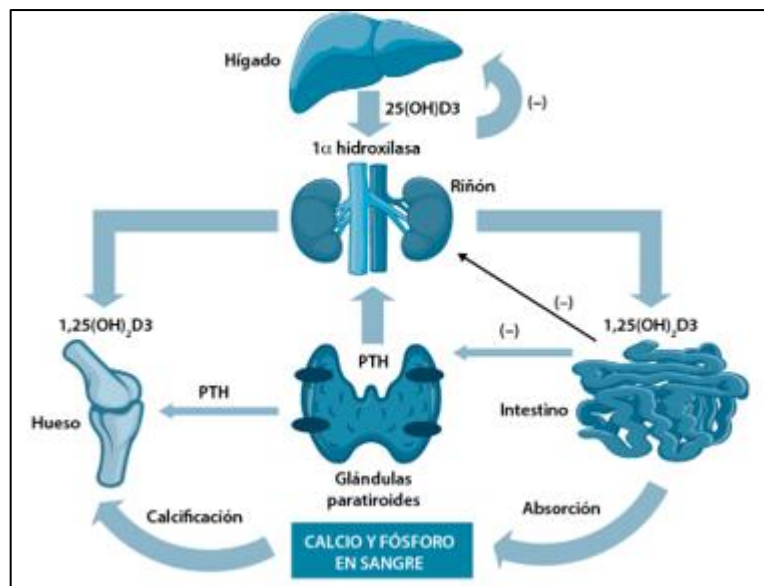
- Moviliza el calcio de los huesos cuando este no es ingerido de forma suficiente a través de la dieta. Esta acción se produce a través de mecanismos complejos, entre los que destaca la estimulación de los osteoblastos para que estos produzcan receptores del activador nuclear  $\kappa$  (RANKL), que, a su vez, activa los osteoclastos para la resorción ósea. La PTH tiene un papel clave en esta movilización cálcica (10).

Inicialmente se encontró que RANKL era expresado por los osteoblastos y sus progenitores y, junto con el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), se considera un regulador de la supervivencia, activación y diferenciación de los osteoclastos de las células de linaje hematopoyético. Además de los osteoblastos y las células estromales de la médula ósea, RANKL también es expresado por los osteocitos y por varias células y tejidos extraesqueléticos, como las células de los tejidos linfoides. El papel de RANKL como regulador clave de la homeostasis ósea se ve reforzado por el hecho de que muchas otras citoquinas conocidas por influir en la resorción ósea lo hacen manipulando indirectamente la señalización de RANKL. Entre ellas se encuentran algunas citoquinas proinflamatorias como la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF). De este modo, se ha demostrado que existe una clara conexión entre el sistema esquelético y el inmune (13).

- Reabsorbe, junto a la PTH, el último 1% del calcio filtrado a través del túbulo renal distal.

Por lo tanto, la vitamina D se considera una hormona fundamental, que no solo desempeña un papel en la movilización del calcio óseo cuando se requiere, sino que también actúa en la iniciación del modelado y el remodelado óseo y sus reparaciones correspondientes.

En cuanto a la regulación endocrina del calcio, se ha demostrado que es muy eficaz y sensible. Cuando las concentraciones de calcio disminuyen, las proteínas transmembranas unidas a las proteínas G estimulan la secreción de PTH, que actúa en los osteoblastos y en las células de túbulo contorneado proximal del riñón. Estas células presentan concentraciones altas de la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa y sirven de glándula endocrina de la vitamina D, que, por sí misma, estimula la absorción intestinal de calcio y junto a la PTH, la movilización de calcio óseo y la resorción renal de calcio. Como consecuencia de las altas concentraciones de calcio se produce una parada en los procesos estimuladores de la glándula paratiroides. Si las concentraciones de calcio se sobrepasan, las células C del tiroides segregan un péptido llamado calcitonina, que bloquea la movilización del calcio óseo (Figura 2) (12).



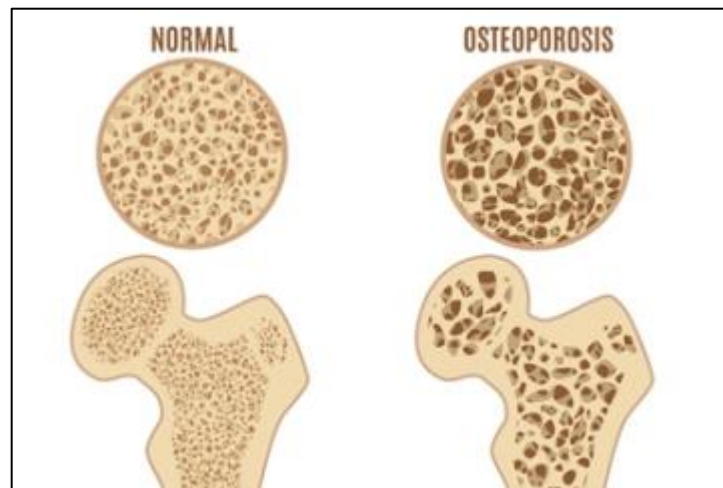
**Figura 2.** Metabolismo de la vitamina D y el calcio

## 6. Alteraciones del metabolismo óseo

Como se ha indicado anteriormente, la deficiencia de vitamina afecta al metabolismo óseo, provocando una serie de alteraciones en donde destaca la osteoporosis.

## Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial de compleja interacción entre factores genéticos, intrínsecos, exógenos y de estilo de vida que contribuyen a un mayor riesgo para la aparición de la enfermedad. Esta enfermedad, que se caracteriza por una alteración de la microarquitectura ósea, se asocia a un aumento de la fragilidad ósea y, en consecuencia, a un incremento del riesgo de fractura ósea (Figura 3). Antiguamente, la fisiopatología de la osteoporosis radicaba principalmente en mecanismos endocrinos, como la deficiencia de estrógenos, el hiperparatiroidismo secundario, la ingesta dietética reducida y la deficiencia de vitamina D. Sin embargo, en los últimos años, se ha demostrado que los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a la aparición de la osteoporosis son mucho más complejos.



**Figura 3.** Diferencia entre un hueso normal y uno con osteoporosis

Un papel emergente en la fisiopatología ósea se ha atribuido al sistema inmune. Las células del sistema inmune y del óseo tienen muchas moléculas en común: factores de transcripción, factores de señalización, citoquinas o quimiocinas. Uno de los primeros tipos de células inmunes que median los efectos del sistema inmune en el hueso son las células T, en particular las células CD4. De hecho, es el subconjunto Th17 de células CD4 el que, exclusivamente, media en la estimulación de la resorción ósea por los osteoclastos, pues estas células promueven la osteoclastogénesis a través de la secreción de IL-17 que estimula la expresión de RANKL por los fibroblastos sinoviales. De modo que la producción de citoquinas inflamatorias como TNF e IL-6 aumenta, amplificando a su vez la expresión de RANKL y, por lo tanto, alimenta indirectamente la osteoclastogénesis.

Por otro lado, los efectos de la deficiencia de estrógenos, en particular sobre la resorción ósea, son esencialmente indirectos a través de la liberación de citoquinas activas en los huesos. Entre estas citoquinas osteoclastogénicas se encuentran las citoquinas inflamatorias. El papel de estas en la osteoporosis se ve reforzado por los hallazgos de niveles altos de TNF, IL-1, IL-6 o IL-17 en los primeros diez años después de la menopausia y en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas en comparación con mujeres posmenopáusicas no osteoporóticas. Además, el fenómeno de "inflammaging", que se caracteriza por un estado inflamatorio de bajo grado y un aumento de los niveles de marcadores proinflamatorios en personas, se ha relacionado con la pérdida ósea y el riesgo de fractura.

Otro de los mecanismos fisiopatológicos de la osteoporosis tiene que ver con la microbiota intestinal (MI). Se han propuesto varios mecanismos para modular el eje "microbiota-esquelético", demostrándose que la MI influye en la absorción de nutrientes necesarios, como el calcio, para el desarrollo esquelético y, en consecuencia, afecta la densidad mineral ósea. Esta absorción de nutrientes puede estar influenciada por los valores de pH intestinal, que dependen de la composición de la MI. Además, la fermentación microbiana de fibras dietéticas a ácidos grasos de cadena corta (AGCC) parece desempeñar un papel importante en este proceso. Más allá de esta influencia en la absorción intestinal de nutrientes, los AGCC han surgido como potentes reguladores de la diferenciación y actividad de los osteoclastos y del metabolismo óseo.

Otra de las funciones de la MI es modular las respuestas inmunes intestinales y sistémicas, que a su vez modulan la homeostasis ósea, proporcionando otro vínculo importante entre la MI y el sistema esquelético (13).

Las fracturas por fragilidad son la consecuencia clínica principal de la osteoporosis, afectando a la calidad de vida de los pacientes y aumentando en gran medida la morbimortalidad. Asimismo, a nivel sociosanitario causan un enorme impacto, contribuyendo, entre otros, a la sobrecarga de los sistemas de salud (22).

#### - **Prevalencia de la osteoporosis**

La osteoporosis se considera como el trastorno óseo más prevalente en el mundo. La prevalencia de osteoporosis en los países más grandes de Europa (Alemania, Francia, Italia, España y Reino Unido) es de un 21% de mujeres entre 50 y 84 años aproximadamente, datos que suponen que más de 12 millones de mujeres conviven con la enfermedad solo en estos países (23). Concretamente en España, la osteoporosis es muy prevalente con

aproximadamente tres millones de personas que la padecen. De las personas mayores de 70 años, cuatro de cada diez mujeres y uno de cada diez hombres la sufren (24).

Quizá estos datos tan altos estén relacionados con uno de los principales problemas de esta enfermedad: la no manifestación de síntomas en momentos iniciales; motivo por el que se ha denominado “epidemia silenciosa”, pues los primeros síntomas se manifiestan cuando la pérdida de hueso es lo suficientemente grande como para que aparezcan fracturas. Las más frecuentes son las fracturas vertebrales, las de cadera y las de la muñeca (fractura de Colles o extremo distal del radio). Entre estas, la fractura de cadera tiene una especial importancia, ya que se considera una fractura grave debido a que requiere intervención quirúrgica e ingreso hospitalario y supone para el paciente una pérdida en su calidad de vida (25). El 20% de las personas con fractura de cadera fallece al cabo de un año y de las que no fallecen el 40% no pueden caminar por sí mismas y el 59% todavía requiere de ayuda un año después de la fractura (24).

Cada año se producen más de 330.000 fracturas provocadas por la osteoporosis en España y se prevé que 1 de cada 3 mujeres y 1 de cada 5 hombres mayores de 50 años sufrirán una fractura osteoporótica (26).

#### - **Diagnóstico**

En este sentido, se hace necesario un diagnóstico temprano. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la osteoporosis como una puntuación T de -2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la DMO de una persona joven sana en la columna lumbar, el cuello del fémur o la cadera total (27). Las técnicas más utilizadas para evaluar la DMO se basan en la absorciometría de rayos X del hueso, especialmente la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), ya que la absorción de rayos X es muy sensible al contenido de calcio del hueso. Otras técnicas incluyen ultrasonido cuantitativo (QUS), tomografía computarizada cuantitativa (QCT), aplicada tanto al esqueleto apendicular como a la columna vertebral, DXA periférica, radiogrametría digital de rayos X, absorciometría radiográfica y otras técnicas radiográficas. Dependiendo de la técnica y el lugar donde se realiza, la estimación de las puntuaciones T y la prevalencia de osteoporosis es distinta. Considerando estas ideas, se ha escogido el cuello femoral como sitio de referencia, aunque no se excluye el uso de otros lugares y técnicas en la práctica clínica (23).

T-score es un medio eficaz para identificar a personas con mayor riesgo de fractura porque a medida que disminuyen las puntuaciones T, aumenta el riesgo relativo de fractura y, además, ofrece un punto de corte que permite un diagnóstico de osteoporosis. No obstante, existen otras formas de identificar a los individuos con alto riesgo de fractura, incluida la aparición de uno o más tipos de fracturas de bajo trauma o mediante el uso de algoritmos de riesgo de fractura como el FRAX (27). Este último es un algoritmo basado en una computadora que calcula la probabilidad a 10 años de sufrir una fractura mayor (fractura de cadera, columna clínica, húmero o muñeca) y la probabilidad a 10 años de fractura de cadera. El riesgo de fractura se calcula a partir de la edad, el índice de masa corporal y los factores de riesgo dicotomizados que incluyen fractura por fragilidad previa, antecedentes parentales de fractura de cadera, tabaquismo actual, uso prolongado de glucocorticoides orales a largo plazo, artritis reumatoide, otras causas de osteoporosis secundaria y consumo de alcohol (23).

Una fractura por fragilidad previa es un factor de riesgo principal para una fractura adicional. De modo que, en este sentido, se debe buscar de forma activa evidencias de fracturas vertebrales silenciosas. Asimismo, fuera de este proceso, se debe llevar a cabo una evaluación rutinaria del riesgo de fractura en mujeres mayores de 65 años y hombres mayores de 75 años, excepto en aquellos en los que la evaluación del riesgo no influya en el manejo de la enfermedad, por ejemplo, cuando la esperanza de vida sea demasiado corta para obtener un beneficio de la terapia conservadora ósea o cuando la presencia de comorbilidades excluya la terapia farmacológica. No obstante, exceptuando las fracturas vertebrales, la gran mayoría de las fracturas por fragilidad son el resultado de una caída (28).

## **7. Tratamiento. Formas actuales de suplementación**

Teniendo en cuenta las ideas anteriores, los objetivos del tratamiento de la osteoporosis son reducir el riesgo de fracturas y pérdida ósea, prevenir la discapacidad y controlar el dolor a través de estrategias de prevención, entre las que se incluyen la reducción de caídas, la corrección de problemas de visión y audición, la reducción de medicamentos inductores de caídas, entrenamiento muscular y de equilibrio, eliminación del tabaco y el alcohol y una ingesta adecuada de proteínas, calcio y vitamina D (13).

Precisamente, la suplementación con vitamina D es esencial en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, ya que está asociada con una reducción del riesgo de sufrir fracturas en los ancianos al contribuir con el aumento de la DMO. Además, se han demostrado



efectos beneficiosos sobre el riesgo de fracturas debido a un efecto positivo sobre la fuerza muscular y que, además, están relacionados con la prevención de caídas.

Actualmente, la forma más utilizada para la suplementación de vitamina D es el colecalciferol (vitamina D3) con el que, generalmente, los adultos sanos, llegan al objetivo de 20ng/mL con 600-800 UI diarios, mientras que el nivel de 30ng/mL puede requerir dosis bastante mayores entre 1800UI y 4000UI por día (17). Sin embargo, la curva dosis-respuesta del colecalciferol es muy variable y está influenciada por diversos factores como el grado de absorción intestinal, polimorfismos del gen que codifica la proteína transportadora de vitamina D y del gen que regula la enzima 25-hidroxilasa o la cantidad de grasa corporal, entre otros. En este sentido, es complicado definir una dosis correcta de colecalciferol en pacientes individuales. La administración de 100UI de colecalciferol aumenta el valor de 25(OH)D3 en aproximadamente 1ng/ml, siendo necesario administrar grandes dosis durante varios meses (18). En el campo de las enfermedades óseas, 800-1000 UI/día es una dosis que se recomienda sistemáticamente en las personas de mayor edad, mientras que dosis inferiores a 700 UI/día parecen ser ineficaces sobre el riesgo de fractura. Asimismo, la reducción del riesgo de fractura, tanto de cadera como las no vertebrales, se puede conseguir mediante dosis de vitamina D  $\geq$  800 UI diarias en combinación con una ingesta de calcio entre 700 y 1200 mg / día, preferiblemente por ingesta dietética. Esta dosis de vitamina D es eficaz para reducir el riesgo de caídas y se recomienda en mujeres y hombres mayores de 50 años, pudiendo aumentarse en pacientes con un mayor riesgo de fracturas. Sin embargo, la prescripción intermitente de grandes dosis de vitamina D ( $\geq$  100.000 UI) se asocia con un mayor riesgo de fracturas y caídas (13).

Por otro lado, también existe la opción de suplementación con ergocalciferol (vitamina D2). Tanto la vitamina D2 como la D3 funcionan como prohormonas, diferenciándose exclusivamente en la estructura de las cadenas laterales; de modo que, se presupone, que deberían ser utilizadas de forma idéntica por el organismo, pues ambas llevan a cabo los mismos procesos de hidroxilación, que tienen como resultado el metabolito activo de la vitamina D (calcitriol). Sin embargo, existen datos que muestran una eficacia distinta en el aumento de la 25(OH)D3 sérica; diferencias posiblemente relacionadas con la afinidad que muestra cada vitamina con el VDR, con una mayor afinidad con la vitamina D3 que con la D2 (19).

En los últimos años, el calcifediol ha sido sugerido como una alternativa terapéutica, aunque se utiliza en menor medida que el colecalciferol puesto que no está disponible en muchos países. El calcifediol tiene una vida media mucho más corta en comparación con el colecalciferol y

provoca un aumento más rápido y sostenido de la concentración plasmática de 25(OH)D3 tanto a corto como a largo plazo. Como ya se ha señalado, el coledalciferol tarda varios meses en aumentar el valor de 25(OH)D3 a niveles óptimos. Este intervalo de tiempo podría ser demasiado prolongado en algunos casos; de modo que el calcifediol podría ser una alternativa eficaz para la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D (18). Algunas situaciones, como la obesidad, la malabsorción y la insuficiencia hepática, permiten una mayor previsibilidad en la administración de calcifediol frente a la suplementación con coledalciferol. Además, los factores genéticos juegan un papel menor que en el caso del coledalciferol, ya que se administra el metabolito directamente (29).

En definitiva, el calcifediol presenta una mejor absorción, no necesita sufrir una hidroxilación hepática y, además, es más polar y soluble, mostrando un menor volumen de distribución y una menor retención por parte del tejido adiposo que el coledalciferol (18).

## **8. Hipervitaminosis**

No obstante, un uso inadecuado de la suplementación con vitamina D puede dar lugar a sufrir hipervitaminosis D. La hipervitaminosis D es una condición clínica caracterizada por hipercalcemia severa que puede persistir por un tiempo prolongado, situación que genera graves consecuencias para la salud.

La hipervitaminosis D con hipercalcemia se desarrolla después del uso no controlado de megadosis de vitamina D o metabolitos de vitamina D [25(OH)D3, 1,25(OH)<sub>2</sub>D3]. La hipervitaminosis D con hipercalcemia también puede ser una manifestación de producción excesiva de 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 en trastornos granulomatosos, en linfomas y durante la hipercalcemia infantil idiopática. En algunas condiciones clínicas, la hipervitaminosis D puede desarrollarse como resultado del uso de análogos de vitamina D.

En individuos sanos, la hipervitaminosis suele producirse por el uso prolongado (meses) de megadosis de vitamina D. La hipervitaminosis D exógena debida a sobredosis de vitamina D se diagnostica al encontrar concentraciones marcadamente elevadas de 25(OH)D3 (>150 ng/ml) acompañadas de hipercalcemia e hipercalciuria graves y por una actividad de la PTH muy baja o indetectable (15).

Por otro lado, los errores de prescripción sin un control frecuente de los niveles de vitamina D también pueden provocar toxicidad; una situación que se observa con frecuencia en pacientes que requieren dosis altas para el tratamiento de dolencias como osteoporosis, osteodistrofia renal, psoriasis, cirugía de derivación gástrica, celiaquía o enfermedad inflamatoria intestinal. En el caso de la exposición solar excesiva no se ha manifestado que cause toxicidad por vitamina D, puesto que esta se regula y se convierte en sus metabolitos inactivos. No obstante, a pesar de la problemática, la mayoría de los casos con toxicidad por vitamina D se recuperan sin complicaciones ni secuelas graves (16).

## **HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

Existe cierta desconfianza sobre los posibles efectos adversos que se podrían atribuir a la suplementación de la hipovitaminosis D con calcifediol. De manera que en el presente trabajo se intentará responder a la siguiente pregunta: ¿Es la suplementación con calcifediol menos segura que la suplementación con colecalciferol?

Así, el objetivo principal de este trabajo fue revisar la evidencia actual sobre la seguridad de la suplementación con calcifediol frente a la suplementación con colecalciferol en la prevención y el tratamiento de la hipovitaminosis D.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Este estudio es una revisión de la literatura, que implica los siguientes pasos:

1. Formulación de la pregunta de investigación, que se define como "¿Cuáles son los efectos adversos en el organismo cuándo se utilizan suplementos de calcifediol frente al uso de colecalciferol en el tratamiento de la hipovitaminosis D?"
2. Identificación de estudios relevantes: los estudios relevantes se han identificado mediante búsquedas electrónicas en bases de datos como *PubMed*, *Scielo*, *Scholar Google* utilizando una estrategia de búsqueda predefinida. También se ha aplicado la búsqueda manual en las listas de referencias de los artículos incluidos.
3. Criterios de inclusión y exclusión: Se han incluido artículos que cumplen con los siguientes criterios: (1) artículos de investigación originales, (2) escritos en inglés o español, (3) publicados entre 2010 y 2023 y (4) que evalúen la seguridad del calcifediol. Se han excluido los artículos que son reseñas, editoriales o resúmenes de congresos.
4. Extracción de datos: se han extraído datos de los estudios seleccionados, incluido el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, el tipo de intervención, las medidas de resultado y las conclusiones.
5. Conclusiones: Finalmente, se han abordado las conclusiones fundamentales sobre la base de lo analizado en los artículos seleccionados, teniendo en cuenta constantemente la intención de dar respuesta a las preguntas planteadas en el presente trabajo.

### Estrategia de búsqueda

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de *PubMed*, *Scielo* y *Google Académico* utilizando los términos clave "calcifediol", "colecalciferol", "seguridad", "efectos adversos" e "hipovitaminosis D" y, posteriormente, estas palabras se han combinado utilizando operadores booleanos AND y OR para obtener resultados relevantes y específicos.

En *PubMed* y *Scielo* se ha utilizado la siguiente estrategia de búsqueda: ("calcifediol" OR "25(OH)D3") AND ("colecalciferol" OR "vitamin D3") AND ("adverse effects" OR "adverse events" OR "security")

En *Google Académico* se ha aplicado la siguiente estrategia de búsqueda: ("calcifediol" OR "25(OH)D3") AND ("colecalciferol" OR "vitamina D3") AND ("efectos adversos" OR "seguridad")

## **Estrategia de selección**

Se ha realizado una selección de los estudios más relevantes considerando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### *Criterios de inclusión:*

- Estudios publicados entre 2010 y 2023
- Estudios en humanos
- Estudios en inglés o castellano.
- Estudios que contengan datos sobre la seguridad del calcifediol.

### *Criterios de exclusión:*

- Estudios que no cumplen con los criterios de inclusión.
- Estudios repetidos.
- Estudios con baja calidad metodológica.
- Estudios que tras revisión no tratan el tema de estudio.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se ha indicado anteriormente, el objetivo de esta revisión fue evaluar la seguridad de la suplementación con calcifediol frente a la suplementación con colecalciferol. Así, se han seleccionado 11 estudios, que cumplen con los criterios anteriormente expuestos, cuyas características principales se recogen en la tabla 2.

**Tabla 2. Artículos y características de los trabajos incluidos en el presente trabajo**

Autores	Tipo de estudio	Muestra	Suplementación, dosis y tiempo	Valores 25(OH)D3(ng/ml) media±DE antes de la intervención	Valores 25(OH)D3(ng/ml) media±DE después de la intervención	Valores de calcio sérico antes y después de la intervención (mg/dl)	Efectos adversos
Pérez-Castrillón et al. (30)	Ensayo clínico fase III-IV	303 mujeres posmenopáusicas con niveles de 25(OH)D3 <20 ng/ml	Grupo 1: 25(OH)D3 0,266mg/12meses, Grupo 2: 25(OH)D3 0,266mg/4 meses y placebo mensual/8meses, Grupo 3: D3 25000UI al mes/12 meses	Grupo 25(OH)D3: 12,8 ±3,9 Grupo D3: 13,2±3,7	Grupo 25(OH)D3: 27,8 ±9,0 Grupo D3: 23,1±5,4	Grupo 25(OH)D3: 9,6±0,4 vs 9,5±0,5 Grupo D3: 9,6±0,4 vs 9,6±0,5	No
Graeff-Armas et al. (31)	Ensayo farmacocinético aleatorizado	91 participantes mayores de 50 años asignados aleatoriamente a los 4 grupos	6 meses Grupo 1: 25(OH)D3 10 µg Grupo 2: 25(OH)D3 15 µg Grupo 3: 25(OH)D3 20 µg Grupo 4: D3 20 µg	Grupo 1: 19,2 ± 6,92 Grupo 2: 19,8 ± 6,88 Grupo 3: 19,4 ± 6,88 Grupo 4: 18,84 ± 6	Grupo 1: 41,2 ± 9,16 Grupo 2: 52 ±8,2 Grupo 3: 61,2 ± 12,24 Grupo 4: 33,12 ± 7,24	Grupo 1: 8,86 ± 2 vs 9,26 ± 0,28 Grupo 2: 8,92 ± 1,96 vs 9,24 ± 0,24 Grupo 3: 9,36 ± 0,40 vs 9,36 ± 0,28 Grupo 4: 9,36 ± 0,32 vs 9,36 ± 0,28	25(OH)D3 sérica >60ng/ML después de la intervención con 20 µg de calcifediol
Corrado et al. (32)	Estudio abierto aleatorizado monocéntrico	160 mujeres blancas posmenopáusicas con niveles séricos de 25(OH)D3 entre 8ng/ml y 24ng/ml	6 meses Grupo 1: D3 300.000UI, 1 dosis; Grupo 2: D3 100.000UI/2meses; Grupo 3: D3 7000UI/semana; Grupo4: 25(OH)D3 7000UI/semana	Grupo 1: 13,46 ± 4,3 Grupo 2: 14,2 ± 3,3 Grupo 3: 12,5 ± 2,46 Grupo 4: 13,3 ± 2,9	Grupo 1: 33,68 ± 4 Grupo 2: 40,8 ± 3,5 Grupo 3: 50,9 ± 4,52 Grupo 4: 66,8 ± 3,98	Grupo 1: 9,9 vs 9,4 Grupo 2: 9,9 vs 9,5 Grupo 3: 9,4 vs 9,5 Grupo 4: 9,1 vs 9,3	25(OH)D3 sérica >60ng/ML después de la intervención con calcifediol
Oyoke et al. (33)	Estudio abierto aleatorizado	140 pacientes hospitalizados con una edad media de 83,8 años con niveles séricos de 25(OH)D3 <30ng/ml	Durante hospitalización y 3 meses después Grupo 1: D3 10000UI/semana Grupo 2: 25(OH)D3 5600UI/semana	Grupo 1: 16,8 ± 9,9 Grupo 2: 18,8 ± 13,3	Grupo 1: 30,7 ± 8,4 Grupo 2: 45,4 ± 9,8	Grupo 1: 8,8 ± 0,4 Grupo 2: 9,0 ± 0,4	No

Jetter et al. (34)	Estudio prospectivo aleatorizado	35 mujeres posmenopáusicas sanas con niveles séricos de 25(OH)D3 entre 8-24ng/ml	15 semanas Grupo 1: 800UI D3/día Grupo 2: 800UI 25(OH)D3/día Grupo 3: 5600UI D3/semana Grupo 4: 5600UI 25(OH)D3/semana Grupo 5: Bolo de 5600UI D3/1 dosis Grupo 6: Bolo de 5600UI 25(OH)D3/1 dosis Grupo 7: Bolo de 5600UI 25(OH)D3 y 5600 UI D3/ 1 dosis	Grupo 1: 12,08±1,56 Grupo 2: 13,06±3,96 Grupo 3: 16,28±3,99 Grupo 4: 11,50±4,49 Grupo 5: 8,59±0,98 Grupo 6: 13,59±5,88 Grupo 7: 12,71±3,71	Grupo 1: 33,1 Grupo 2: 73,2 Grupo 3: 29,7 Grupo 4: 92,9 Grupo 5: 14 Grupo 6: 38,3 Grupo 7: 39,9	Grupo 1: 8,98±0,44 Grupo 2: 8,86±0,24 Grupo 3: 9,18±0,16 Grupo 4: 9,22±0,16 Grupo 5: 9,06±0,24 Grupo 6: 9,1±0,36 Grupo 7: 9,02±0,32	25(OH)D3 sérica >60ng/ml en el grupo 2 y 4
Ruggiero et al. (35)	Ensayo pragmático controlado aleatorizado	67 participantes >80 años	8 meses Grupo 1: 5600UI 25(OH)D3/semana Grupo 2: 5600UI D3/semana	Grupo 1: 10 Grupo 2: 10	Grupo 1: 29 Grupo 2: 26	Grupo 1: 8,8 vs 9,3 Grupo 2: 8,8 vs 9,5	No
Gonnelli et al. (36)	Estudio prospectivo, aleatorizado, abierto	46 mujeres osteoporóticas posmenopáusicas con niveles séricos de 25(OH)D3 entre 10-20ng/ml	6 meses Grupo 1: 20 µg 25(OH)D3/día Grupo 2: 30 µg 25(OH)D3/día	Grupo 1: 15,2 ± 4,7 Grupo 2: 16,2 ± 5,1	Grupo 1: 59,3 Grupo 2: 72,3	Grupo 1: 9,3± 0,3 vs 9,7 Grupo 2: 9,4± 0,4 vs 9,6	25(OH)D3 sérica >60ng/ml en el grupo 2
Shieh et al. (37)	Ensayo controlado aleatorizado	35 adultos con niveles de 25(OH)D <20ng/ml	16 semanas Grupo 1: 2400UI D3/día Grupo 2: 20 µg 25(OH)D3/día	Grupo 1: 16,2 ± 3,7 Grupo 2: 17,0±2,5	Grupo 1: 29,6 ±4,1 Grupo 2: 42,4±15,9	Grupo 1: 9,3 ±0,4 Grupo 2: 9,6 ±0,3	No
Meyer et al. (38)	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego	18 mujeres posmenopáusicas con niveles de 25(OH)D de 13,2±3,9ng/ml y una edad de 61,5±7,2	4 meses Grupo 1: 20 µg 25(OH)D3/día Grupo 2: 20 µg D3/día	Grupo 1: 12,3 ± 4,1 Grupo 2: 14,2±3,6	Grupo 1: 69,3±9,5 Grupo 2: 30,5±5,0	Grupo 1: 9,04 ± 0,28 vs 9,08 Grupo 2: 9,08 ± 0,32 vs 9,08	25(OH)D3 sérica >60ng/mL en el grupo 1
Cashman et al. (39)	Estudio de intervención, controlado, doble ciego, aleatorizado	56 adultos mayores de 50 años	10 semanas Grupo 1: Placebo/día Grupo 2: 20 µg D3/día Grupo 3: 7 µg 25(OH)D3/día Grupo 4: 20 µg 25(OH)D3/día	Grupo 1: 17,08±5,04 Grupo 2: 19,88±6,48 Grupo 3: 17±3,56 Grupo 4: 15,28±3,96	Grupo 1: 16,48±4,44 Grupo 2: 27,6±3,48 Grupo 3: 28,28±3,96 Grupo 4: 53,84±10,4	Grupo 1: 8,4±0,2vs8,5±0,3 mg/dl Grupo 2: 8,3±0,2vs8,5±0,2 mg/dl Grupo 3: 8,4±0,2vs8,5±0,1 mg/dl	No



						Grupo 4: 8,4±0,3 vs 8,5±0,3 mg/dl	
Vaes Anouk et al. (40)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	78 participantes >65 años con niveles séricos de 25(OH)D3 entre 8-20ng/ml	6 meses Grupo 1: 10 µg 25(OH)D3/día Grupo 2: 20 µg D3/día Grupo 3: placebo/día	Grupo 1: 15,26 Grupo 2: 14,54 Grupo 3: 15,26	Grupo 1: 39,53 Grupo 2: 28,85 Grupo 3: 18,83	Grupo 1: 9,4 vs 9,4 mg/dl Grupo 2: 9,28 vs 9,36mg/dl Grupo 3: 9,36 vs 9,24mg/dl	No

En el ensayo clínico de fase III-IV de **Pérez-Castrillón et al.** (30) se incluyeron aleatoriamente en diferentes grupos de tratamiento 303 mujeres posmenopáusicas con niveles de 25(OH)D3 <20ng/ml para evaluar la eficacia y seguridad del calcifediol en la corrección y mantenimiento de los niveles de 25(OH)D3 en este tipo de pacientes. Además, compararon el calcifediol con el tratamiento con colecalciferol.

El primer grupo recibió una capsula blanda de 0,266mg de calcifediol al mes durante 12 meses. El segundo recibió la misma cápsula de calcifediol durante 4 meses y pasado este tiempo una capsula de placebo mensual. Por último, el tercero recibió el tratamiento de referencia, que contiene una dosis única de 25000UI de colecalciferol al mes durante 12 meses.

El valor medio de los niveles de 25(OH)D3 del grupo del calcifediol antes de la intervención fue de  $12,8 \pm 3,9$  (DE), mientras que en el grupo del colecalciferol fue de  $13,2 \pm 3,7$ . En el cuarto mes, el 35% de los pacientes tratados con calcifediol alcanzó niveles de 25(OH)D3 >30ng/ml, mientras que solo un 8,2% en el grupo del colecalciferol. En el mes 1 ya estaba presente esta eficacia momento en que el 13,5% de los pacientes tratados con calcifediol superaron los 30ng/ml, mientras que ningún paciente del grupo del colecalciferol lo superó. También se analizaron los resultados utilizando 20ng/ml como umbral. De la misma manera, en el primer mes de tratamiento, el calcifediol fue superior al colecalciferol con un 59,0% frente un 34%. En el mes 4 la diferencia fue menor con un 81,0% y un 72,4% respectivamente.

Por otro lado, no se observaron diferencias en el metabolismo del calcio y del fosfato, ni en los niveles de PTH tras la administración de los tratamientos en los diferentes grupos.

El calcio sérico base en los dos grupos fue de  $9,6 \pm 0,4$ mg/dl y al cuarto mes de tratamiento la media fue de  $9,5 \pm 0,5$ mg/dl y  $9,6 \pm 0,5$ mg/dl

En este estudio solo hubo un efecto adverso (EA) relacionado con el tratamiento. No existieron problemas de seguridad, ni muertes, ni EAs graves asociados a los fármacos de la investigación.

**Graeff-Armas et al.** (31) realizaron un ensayo farmacocinético aleatorizado, doble ciego con 91 participantes (53 mujeres y 38 hombres) con una edad promedio de  $63,3 \pm 7,9$  asignados al azar en 4 grupos de tratamiento durante 6 meses de intervención y 6 meses de observación (periodo de lavado). 3 de los 4 grupos recibieron 10, 15 y 20µg diarios de calcifediol, respectivamente, y el grupo restante recibió 20 µg diarios de colecalciferol. El objetivo principal del estudio consistía en determinar cómo de rápido se alcanzan los valores normales de 25(OH)D3 en sangre con las diferentes dosis de los grupos de tratamiento y cuál de ellos es más efectivo.

Las concentraciones iniciales de 25(OH)D3 de los participantes fueron en el grupo 1 de  $19,2 \pm 6,92$  ng/ml, en el grupo 2 de  $19,8 \pm 6,88$ ng/ml, en el grupo 3 de  $19,4 \pm 6,88$ ng/ml y en el grupo

4 de  $18,84 \pm 6$  ng/ml. Estas concentraciones aumentaron en gran medida durante la fase de tratamiento sobre todo en los grupos de calcifediol, que alcanzaron concentraciones absolutas de 25(OH)D3 estadísticamente significativas en comparación con el grupo del colecalciferol. Los valores de 25(OH)D3 después de la intervención fueron de  $41,2 \pm 9,16$ ng/ml en el grupo 1;  $52 \pm 8,2$ ng/ml en el grupo 2;  $61,2 \pm 12,24$ ng/ml en el grupo 3 y  $33,12 \pm 7,24$ ng/ml en el grupo 4. Después de los 6 meses de periodo de lavado, la concentración de 25(OH)D3 en el grupo 1 fue de  $17,28 \pm 7,25$ ng/ml; en el grupo 2 fue de  $19,84 \pm 8,72$ ng/ml; en el grupo 3 fue de  $18,76 \pm 8,72$  y de  $16,76 \pm 6,16$ ng/ml en el grupo 4.

Por otro lado, el tiempo que tardaron en alcanzar una concentración de 25(OH)D3 de 30ng/ml fue de 26 días para el grupo 1, 10 días para el grupo 2, 7 días para el grupo 3 y 40 días para el grupo 4.

No se observaron diferencias significativas en los valores de calcio sérico al finalizar la intervención. En cuanto a la PTH, los resultados muestran un ligero aumento en las concentraciones en el grupo del colecalciferol respecto a los grupos de calcifediol.

Se informaron varios EA a lo largo del estudio, pero ninguno relacionado con los productos en investigación. Además, los EA no difirieron entre los grupos de tratamiento ni entre las fases de intervención y eliminación del estudio.

**Corrado et al. (32)** realizaron un estudio aleatorizado abierto monocéntrico durante 6 meses en el que participaron 160 mujeres posmenopáusicas con hipovitaminosis D con valores séricos de 25(OH)D3 entre 8 y 24ng/ml. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente en 4 grupos distintos con diferentes regímenes de suplementación. El grupo 1 recibió una dosis oral única de 300.000UI de colecalciferol; el grupo 2 recibió 100.000UI de colecalciferol cada dos meses; el grupo 3, 7000UI de colecalciferol a la semana, mientras que el grupo 4 recibió 7000UI de calcifediol semanal.

La finalidad de este estudio era evaluar la eficacia de la suplementación con calcifediol frente a varios regímenes de suplementación con colecalciferol para evaluar los niveles séricos de 25(OH)D3.

En total 107 participantes completaron el estudio. Los valores de 25(OH)D3 basales fueron de  $13,46 \pm 4,3$ ng/ml en el grupo 1;  $14,2 \pm 3,3$ ng/ml en el grupo 2;  $12,5 \pm 2,46$ ng/ml en el grupo 3 y  $13,3 \pm 2,9$ ng/ml en el grupo 4. Todos los regímenes de suplementación fueron capaces de aumentar los niveles de 25(OH)D3. Al final del estudio, los valores de 25(OH)D3 fueron de  $33,68 \pm 4$ ng/ml en el grupo 1;  $40,8 \pm 3,5$ ng/ml en el grupo 2;  $50,9 \pm 4,52$  ng/ml en el grupo 3 y de  $66,8$

$\pm 3,98$  ng/ml en el grupo 4. Por otro lado, el tiempo que tardó cada grupo en superar el nivel umbral de 30ng/ml fue de 2 meses en el grupo 4, 3 meses en el grupo 3 y a los 5 meses en los grupos 1 y 2. De manera que, la administración semanal de calcifediol se asoció con un aumento significativamente mayor y más rápido de los niveles séricos de 25(OH)D3 en comparación con los grupos de tratamiento con colecalciferol.

En cuanto a los niveles séricos de PTH, calcio y fosfato, no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos durante el periodo de estudio. Los valores de calcio basales y después de 6 meses fueron de 9,9 y 9,4mg/dl respectivamente en el grupo 1; 9,9 y 9,5mg/dl en el grupo 2; 9,4 y 9,5mg/dl en el grupo 3 y 9,1 y 9,3 en el grupo 4.

No hubo efectos adversos relacionados con los productos en investigación. El grupo del calcifediol acabó el estudio con valores séricos de 25(OH)D3 por encima de 60ng/ml, valores que no son recomendables debido a la falta de evidencia y el riesgo potencial de intoxicación (41).

**Oyoke et al.** (33) realizaron un estudio abierto aleatorizado para evaluar la eficacia de la suplementación semanal de colecalciferol frente la suplementación semanal con calcifediol en pacientes mayores con hipovitaminosis D. En total 140 pacientes geriátricos hospitalizados, hombres y mujeres con una edad media de 83,8 años participaron en el estudio. Los pacientes elegidos recibieron aleatoriamente una dosis de 10.000UI de colecalciferol a la semana o de 5600UI semanales de calcifediol durante la hospitalización y tres meses después del alta.

Los valores plasmáticos medios basales de 25(OH)D3 fueron de  $16,8 \pm 9,9$  ng/mL en pacientes que recibieron colecalciferol y  $18,8 \pm 13,3$  ng/mL en aquellos tratados con calcifediol. A los tres meses de seguimiento, la concentración media de 25(OH)D3 fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con calcifediol ( $45,4 \pm 9,8$ ) que entre los que recibieron colecalciferol ( $30,7 \pm 8,4$ ). Ambos grupos lograron superar el nivel umbral de 30ng/ml a los tres meses, datos que manifiestan que la suplementación semanal con calcifediol parece ser más efectiva en comparación con una dosis equivalente de colecalciferol.

En cuanto a los exámenes bioquímicos de sangre, no se encontraron diferencias significativas entre los niveles circulantes de PTH, las concentraciones de calcio y de fosfato. Las concentraciones de calcio sérico fueron de  $8,8 \pm 0,4$  en el grupo del colecalciferol y  $9 \pm 0,4$  mg/dL en el grupo del calcifediol. No hubo efectos adversos atribuidos a los productos en investigación.

**Jetter et al (34)**, realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado con un total de 35 mujeres posmenopáusicas sanas. El objetivo de este estudio era investigar la farmacocinética plasmática de la 25(OH)D<sub>3</sub> durante 15 semanas con diferentes regímenes de colecalciferol y calcifediol. Estas mujeres fueron divididas de forma aleatoria en 7 grupos con diferentes regímenes de suplementación cada uno. Los grupos 1 y 2 tenían un régimen diario. El primero recibió 800UI de colecalciferol al día mientras que el segundo recibió 800UI de calcifediol al día. Por otro lado, el 3 y el 4 recibieron suplementación semanal. El tercero recibió 5600UI de colecalciferol a la semana y el cuarto, 5600UI de calcifediol a la semana. Por último, el 5, el 6 y el 7 recibieron la aplicación en bolo. El quinto recibió un bolo de 5600UI de colecalciferol en una sola dosis. El sexto, recibió 5600UI de calcifediol en una sola dosis, mientras que el séptimo recibió un bolo de 5600UI de calcifediol y un bolo de 5600UI de colecalciferol en 1 sola dosis.

La concentración media basal de 25(OH)D<sub>3</sub> de los diferentes grupos fueron de 12,08 ± 1,56ng/ml en el grupo 1; 13,06 ± 3,96ng/ml en el grupo 2; 16,28 ± 3,99ng/ml en el grupo 3; 11,50 ± 4,49ng/ml en el grupo 4; 8,59 ± 0,98ng/ml en el grupo 5; 13,59 ± 5,88ng/ml en el grupo 6 y 12,71 ± 3,71ng/ml en el grupo 7.

Después de la última dosis la concentración plasmática de 25(OH)D<sub>3</sub> fue más del doble en el grupo 2 que en el grupo 1, con valores de 73,2ng/ml y 33,1ng/ml, respectivamente. Del mismo modo que con los regímenes diarios, con los regímenes semanales las concentraciones máximas después de la última dosis fueron más de 3 veces mayores en el grupo del calcifediol que en el grupo del colecalciferol, con valores de 92,9 ng/ml y 29,7ng/ml respectivamente. Por último, en cuanto a los grupos que recibieron un bolo en una sola dosis, el grupo del calcifediol presentó concentraciones máximas más de doble que el del colecalciferol, con valores de 38,3 ng/ml y 14 ng/ml respectivamente. El grupo que recibió un bolo de calcifediol y otro de colecalciferol, presentaron una concentración máxima de 39,9 tras la última dosis, de manera que la concentración máxima no fue significativamente mayor que en el grupo del calcifediol.

Todos los participantes alcanzaron concentraciones superiores a 20 ng/mL. Los grupos con ingesta de colecalciferol (diaria o semanal) tardaron una media de 20,6 días con y los grupos con ingesta de calcifediol (diaria o semanal), una media de 3,0. En los dos grupos de mujeres con suplementos diarios o semanales de colecalciferol, solo 7 de 10 participantes alcanzaron concentraciones plasmáticas de 25(OH)D<sub>3</sub> mayores de 30ng/mL durante el período de estudio de 15 semanas, mientras que en los dos grupos que tomaron calcifediol, todas las mujeres alcanzaron estas concentraciones. El tiempo medio para alcanzar los 30ng/mL fue de 68,4 días con la suplementación (diaria o semanal) de colecalciferol, mientras que solo tomó 16,8 días con suplementación (diaria o semanal) de calcifediol.

En cuanto a las concentraciones de calcio sérico, todos los participantes del estudio se mantuvieron en un rango normal, por debajo de 10,4mg/dl. Los 2 grupos con suplementación con calcifediol tuvieron concentraciones máximas por encima de 60ng/ml.

**Ruggiero et al. (35)** realizaron un ensayo pragmático controlado aleatorizado con hombres y mujeres mayores de 75 años en el que participaron un total de 67 personas mayores de 80 años. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos. El grupo 1 recibió una dosis semanal de 5600UI (150 µg) de calcifediol y el grupo 2 recibió la misma dosis semanal, pero de colecalciferol. Los participantes tomaron estos suplementos durante un total de 8 meses.

Los valores basales de 25(OH)D3 de los participantes fueron de 10ng/ml de media en ambos grupos. Los niveles séricos de 25(OH)D3 aumentaron durante el tiempo de seguimiento en los dos grupos, pero fue mayor en el grupo del calcifediol. La 25(OH)D3 aumentó a valores medios de 29ng/ml en el grupo A, mientras que en el grupo B aumentó a valores medios de 26ng/ml. El 44% de los participantes del grupo A alcanzaron el nivel umbral de 30ng/ml frente al grupo B en el que solo lo lograron el 33,3% de los participantes.

Los niveles de PTH disminuyeron en ambos grupos, con una disminución más pronunciada en el grupo A. En cuanto al calcio sérico, aumentó ligeramente con un grado similar en ambos grupos.

No se produjeron efectos adversos asociados a los productos utilizados en el estudio.

**Gonnelli et al. (36)** realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado y abierto donde participaron 46 mujeres osteopénicas/osteoporóticas posmenopáusicas con niveles séricos de 25(OH)D3 entre 10ng/ml y 20ng/ml. El objetivo de este estudio era evaluar el efecto de un tratamiento de 6 meses con dosis diarias diferentes de calcifediol sobre los niveles séricos de 25(OH)D3 y marcadores óseos en mujeres posmenopáusicas.

Las participantes fueron divididas en dos grupos de forma aleatoria y fueron asignadas a un tratamiento de 6 meses con 20 µg de calcifediol al día en el grupo 1 y 30 µg de calcifediol al día en el grupo 2.

Los valores basales de 25(OH)D3 fueron de  $15,2 \pm 4,7$  en el grupo 1 y de  $16,2 \pm 5,1$  en el grupo 2. A los 30 días de tratamiento, el 87% de los pacientes del grupo 1 habían superado el umbral de 30ng/ml, mientras que el 100% de los pacientes del grupo 2 lograron conseguirlo. El

aumento máximo en los niveles de 25(OH)D3 se alcanzó después de 90 días de tratamiento en el grupo 1 (59,3 ng/ml) y después de solo 60 días en los pacientes del grupo 2 (72,3 ng/ml).

El calcio sérico total mostró una tendencia a aumentar en ambos grupos, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos y frente al valor basal. El grupo 1 presentaba unos valores basales medios de  $9,3 \pm 0,3$  mg/dl y unos valores finales de 9,7 mg/dl; mientras que el grupo 2 tenía unos valores basales medios de  $9,4 \pm 0,4$  mg/dl y finales de 9,6 mg/dl.

No hubo efectos adversos asociados a los productos utilizados. No obstante, cabe destacar que el grupo 2 tuvo concentraciones máximas de 25(OH)D3 por encima de 60 ng/ml, valores no recomendables.

**Shieh et al. (37)** hicieron un ensayo controlado aleatorizado de 16 semanas donde participaron 35 adultos con niveles de 25(OH)D3 sérica  $<20$  ng/ml. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en 2 grupos, de los que uno recibió suplementación con 60  $\mu$ g (2400 UI) diarios de colecalciferol y el otro recibió 20  $\mu$ g de calcifediol. En total 16 personas recibieron suplementación con colecalciferol y 19 personas calcifediol. El objetivo de este estudio era comparar los efectos de la suplementación con colecalciferol y calcifediol en los niveles circulantes de 25(OH)D3 en adultos sanos.

Los niveles medios basales de 25(OH)D3 de los participantes del grupo 1 fueron de  $16,2 \pm 3,7$  ng/ml y los del grupo 2 fueron  $17 \pm 2,5$  ng/ml. 16 semanas después los valores séricos de 25(OH)D3 aumentaron a  $29,6 \pm 4,1$  ng/ml en el grupo 1 y a  $42,4 \pm 15,9$  ng/ml en el grupo 2. Además, a las 4 semanas, la media de los valores de 25(OH)D3 fueron  $>30$  ng/ml en el grupo del calcifediol, mientras que no fue así en el grupo del colecalciferol. Cabe destacar que a las 16 semanas la media de 25(OH)D3 total permaneció por debajo de 30 ng/mL en el grupo 1.

La PTH no disminuyó significativamente durante el transcurso del estudio con cualquiera de los regímenes de suplementación. Además, las concentraciones de calcio sérico y la excreción de calcio urinario no cambiaron significativamente desde el inicio hasta las 16 semanas con ninguno de los dos regímenes de suplementación.

No hubo informes de efectos adversos relacionados con los productos en investigación.

**Meyer et al. (38)** realizaron un ensayo controlado, aleatorio y doble ciego con veinte mujeres posmenopáusicas con un nivel medio de 25(OH)D3 sérico de  $13,2$  ng/ml  $\pm 3,9$  ng/ml

para probar el efecto del calcifediol en comparación con el colecalciferol. Se dividió a los participantes de forma aleatoria en 2 grupos para recibir suplementos orales diarios de 20 µg de calcifediol en uno de ellos y 20 µg de colecalciferol en el otro durante 4 meses. Para cada grupo de tratamiento, cinco participantes tomaron 20 µg diarios y otros cinco participantes 140 µg semanales. Los efectos de los regímenes diarios y semanales fueron similares, de modo que se combinaron los datos para cada uno de los dos grupos de tratamiento, calcifediol (diario o semanal) y colecalciferol (diario o semanal).

Después de los 4 meses de tratamiento, los niveles medios de 25(OH)D3 aumentaron de 12,3 a 69,3 ± 9,5ng/ml en el grupo de calcifediol y de 14,2 a 30,5 ± 5,0 ng/ml en el grupo de colecalciferol. Todos los participantes del grupo del calcifediol alcanzaron niveles séricos de 25(OH)D3 por encima de 30ng/ml, mientras que en el grupo del colecalciferol alrededor del 50 % de los participantes permanecieron por debajo de este umbral a los 4 meses de seguimiento.

Las concentraciones circulantes de PTH intacta se redujeron en ambos grupos, pero estas disminuciones no difirieron significativamente. Además, los niveles medios de calcio sérico no difirieron en ninguno de los grupos. En el grupo 1 aumentaron de 9,04 ± 0,28mg/dl a 9,08mg/dl, mientras que en el grupo 2 permanecieron iguales: 9,08 ± 0,32mg/dl vs 9,08mg/dl. Tampoco hubo diferencias significativas en la excreción urinaria de calcio.

No hubo efectos adversos asociados a ninguno de los tratamientos de estudio. No obstante, en el grupo del calcifediol, las concentraciones séricas de 25(OH)D3 aumentaron por encima de 60ng/ml, valores no recomendables por falta de evidencia científica.

**Cashman et al. (39)** realizaron un ensayo de intervención controlado y aleatorizado de 10 semanas en el cual participaron 58 adultos sanos mayores de 50 años. El objetivo del estudio era investigar si la ingesta de calcifediol es más potente que la ingesta de colecalciferol para aumentar los niveles séricos de 25(OH)D3 durante el invierno. Los participantes fueron asignados al azar en 4 grupos donde a cada uno se le atribuyó un régimen diferente de suplementación. El grupo 1 recibió una cápsula de placebo, el grupo 2, 20µg de colecalciferol, mientras que los grupos 3 y 4 recibieron 7 y 20µg de calcifediol respectivamente. Todos los grupos, recibieron la suplementación diariamente.

Los grupos de tratamiento con colecalciferol y calcifediol exhibieron aumentos variables con el tiempo de los valores séricos de 25(OH)D3, mientras que el grupo de placebo exhibió solo fluctuaciones menores. En el grupo del colecalciferol aumentaron significativamente en el punto medio del estudio (semana 5) (19,88± 6,48ng/ml vs 25,64±3,8ng/ml) pero no aumentaron



significativamente más desde la semana 5 al final del estudio ( $25,64 \pm 3,8 \text{ ng/ml}$  vs  $27,6 \pm 3,48 \text{ ng/ml}$ ). En cambio, en los grupos de calcifediol, las concentraciones séricas de 25(OH)D3 aumentaron significativamente en la semana 5, pero lo hicieron aún más en el final del estudio. En el grupo de los  $7 \mu\text{g}$  de calcifediol las concentraciones séricas de 25(OH)D3 pasaron de  $17 \pm 3,56 \text{ ng/ml}$  a  $24,32 \pm 3,24 \text{ ng/ml}$  en la semana 5 y de  $24,32 \pm 3,24 \text{ ng/ml}$  a  $28,28 \pm 3,96 \text{ ng/ml}$ . Por otro lado, en el grupo de los  $20 \mu\text{g}$  de calcifediol estas concentraciones pasaron de  $15,28 \pm 3,96 \text{ ng/ml}$  a  $39,24 \pm 8,2 \text{ ng/ml}$  en la semana 5 y de  $39,24 \pm 8,2 \text{ ng/ml}$  a  $53,84 \pm 10,4 \text{ ng/ml}$  al final del estudio. El incremento de 25(OH)D3 sérico logrado con la suplementación con  $20 \mu\text{g}$  de calcifediol fue significativamente mayor que con  $20 \mu\text{g}$  de colecalciferol o  $7 \mu\text{g}$  de calcifediol.

No hubo un cambio significativo sobre las concentraciones de calcio (Grupo 1:  $8,4 \pm 0,2$  vs  $8,5 \pm 0,3 \text{ mg/dl}$ , grupo 2:  $8,3 \pm 0,2$  vs  $8,5 \pm 0,2 \text{ mg/dl}$ , grupo 3:  $8,4 \pm 0,2$  vs  $8,5 \pm 0,1 \text{ mg/dl}$  y grupo 4:  $8,4 \pm 0,3$  vs  $8,5 \pm 0,3 \text{ mg/dl}$ ), pero sí que lo hubo en las concentraciones séricas de PTH. En comparación con el grupo de placebo, los grupos de  $7$  y  $20 \mu\text{g}$  de calcifediol tuvieron concentraciones séricas de PTH significativamente más bajas en las semanas 5 y 10, pero esto no fue así en el grupo de  $20 \mu\text{g}$  de colecalciferol.

No se informaron eventos adversos durante el estudio atribuidos a los productos en investigación.

**Vaes Anouk et al. (40)** realizaron un ensayo doble ciego controlado con placebo de 6 meses de duración con el objetivo de investigar el efecto de la suplementación diaria con calcifediol o colecalciferol sobre la fuerza muscular y el rendimiento físico en adultos mayores. Para su realización, un total de 78 hombres y mujeres mayores de 65 años se ofrecieron voluntarios para participar en este estudio. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en 3 grupos para recibir suplementos diarios con  $10 \mu\text{g}$  de calcifediol,  $20 \mu\text{g}$  de colecalciferol o una capsula de placebo.

La 25(OH)D3 sérica basal de los participantes fue de  $15,26 \pm 2,26 \text{ ng/ml}$  en el grupo del calcifediol,  $14,54 \pm 2,26 \text{ ng/ml}$  en el grupo del colecalciferol y  $15,26 \pm 2,26 \text{ ng/ml}$  en el grupo que recibió placebo. Tras 6 meses de suplementación diaria, la concentración sérica de 25(OH)D3 aumentaron a  $39,53 \text{ ng/ml}$  en el grupo del calcifediol,  $28,85 \text{ ng/ml}$  en el grupo del colecalciferol, y solo a  $18,83 \text{ ng/ml}$  en el grupo del placebo, que permaneció por debajo del umbral de los  $20 \text{ ng/ml}$ . A pesar de estos contrastes significativos en las concentraciones séricas de 25(OH)D3, no se observaron efectos diferenciales significativos sobre la fuerza muscular o el rendimiento físico.

Durante la intervención, las concentraciones de calcio sérico se mantuvieron por debajo del valor de referencia de 10,4mg/dl, excepto en un participante del grupo del calcifediol, que tenía una concentración de calcio sérico de 10,44mg/dl a los 3 meses. Sin embargo, estos valores se normalizaron al final del estudio. Los valores de calcio sérico antes y después del estudio fueron de 9,4 vs 9,4 mg/dl en el grupo 1, 9,28 vs 9,36mg/dl en el grupo 2 y 9,36 vs 9,24mg/dl en el grupo 3. No se produjeron casos de hipercalcemia durante el período de estudio y los cambios en el calcio sérico no difirieron significativamente entre los grupos. No se notificaron efectos adversos relacionados con los productos en investigación.

## **SEGURIDAD Y EFICACIA**

Entre los 11 estudios analizados ninguno reportó efectos adversos relacionados con el calcifediol o el colecalciferol y solo 5 de los 11 (31,32,34,36,38) presentaban una concentración máxima media de 25(OH)D3 sérica por encima de 60ng/ml en los grupos tratados con calcifediol. Precisamente, a pesar de que no hay suficiente evidencia al respecto, este valor no debe ser superado, ya que podría existir un riesgo potencial de intoxicación, aunque son valores que se encuentran muy por debajo de 150ng/ml, valor con el que se diagnostica intoxicación por hipervitaminosis. Además, ninguno de los estudios tuvo cambios significativos en el metabolismo del calcio y el fosfato ni en el recambio óseo.

Por otro lado, todos los estudios en los que se comparaban calcifediol y colecalciferol, tanto a corto como a largo plazo, mostraron que el calcifediol aumentaba en mayor medida y de forma más rápida las concentraciones séricas de 25(OH)D3. Jetter et al. (34) investigaron la farmacocinética plasmática de la 25(OH)D3 sérica durante 15 semanas con diferentes regímenes diarios y semanales. En el régimen diario, la concentración plasmática de 25(OH)D3 fue más del doble en el grupo tratado con calcifediol que en el grupo tratado con colecalciferol. En los regímenes semanales, esta diferencia fue más de 3 veces mayor en el grupo del calcifediol que en el del colecalciferol, además de conseguirlo en mucho menos tiempo, de modo que el calcifediol puede ser más eficaz en situaciones que requieran un aumento rápido de los niveles de 25(OH)D3 sérico.

## **LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO**

Respecto a las limitaciones presentes en esta revisión, hay que recalcar que existen pocos estudios que analicen la eficacia y seguridad del calcifediol como alternativa de la suplementación con calciferol. Además, muchos de los estudios que comparan la suplementación con ambos productos no recopilan datos de seguridad. Los estudios que sí lo han hecho tenían un tamaño de muestra pequeño o no existían eventos adversos relacionados con los productos en investigación. Asimismo, otra limitación que podríamos señalar es la cierta heterogeneidad de los artículos incluidos.

Por otro lado, como gran fortaleza, este es el primer estudio que recoge la revisión de todos los ensayos realizados, lo que nos ha permitido comparar la seguridad y eficacia en diferentes grupos de población, pues se han incluido mujeres posmenopáusicas, mujeres posmenopáusicas osteoporóticas y pacientes geriátricos.

## CONCLUSIONES

El análisis de las diferentes investigaciones permite concluir que:

1. Los estudios analizados demuestran que tanto el calcifediol como el colecalciferol son seguros, ya que ninguno de ellos ha reportado efectos adversos atribuidos en estudios a largo plazo y corto plazo con las dosis utilizadas.
2. El calcifediol podría ser más eficaz y rápido que el colecalciferol a la hora de aumentar las concentraciones séricas de 25(OH)D<sub>3</sub>, aunque el diseño y elaboración de más estudios serían necesarios para confirmarlo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Vitamina D: MedlinePlus enciclopedia médica.* (s. f.). <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002405.htm>
2. Zanuy, M. A. V., & Carranza, F. H. (2007). Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, 16(4), 63-70. [https://doi.org/10.1016/s1132-8460\(07\)73506-7](https://doi.org/10.1016/s1132-8460(07)73506-7)
3. Al-Hashimi, N., & Abraham, S. (2022). Cholecalciferol. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
4. Michael F. Holick and others, Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 96, Issue 7, 1 July 2011, Pages 1911–1930, <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
5. Gallagher J. C. (2013). Vitamin D and aging. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 42(2), 319–332. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.02.004>
6. Rizzoli R. (2021). Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? *Aging clinical and experimental research*, 33(1), 19–24. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01678-x>
7. WMA - The World Medical Association-Declaración del AMM sobre la Deficiencia de la Vitamina D. (s. f.). WMA - The World Medical Association-Declaración del AMM sobre la Deficiencia de la Vitamina D. <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-del-amm-sobre-la-deficiencia-de-la-vitamina-d/>
8. Hilger, J., Friedel, A., Herr, R., Rausch, T., Roos, F., Wahl, D. A., Pierroz, D. D., Weber, P., & Hoffmann, K. (2014). A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *The British journal of nutrition*, 111(1), 23–45. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001840>
9. Navarro Valverde, C., & Quesada Gómez, J.M. (2014). Deficiencia de vitamina D en España: ¿realidad o mito? *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 6(Supl. 1), 5-10. <https://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2014000500002>
10. Chang, S. W., & Lee, H. C. (2019). Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatrics and neonatology*, 60(3), 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>
11. Remelli, F., Vitali, A., Zurlo, A., & Volpato, S. (2019). Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients*, 11(12), 2861. <https://doi.org/10.3390/nu11122861>

12. Navarro-Moreno, M., & Alía-Ramos, P. (2006). Metabolismo óseo. Vitamina D Y PTH. *Endocrinología y Nutrición*, 53(3), 199-208. [https://doi.org/10.1016/s1575-0922\(06\)71090-7](https://doi.org/10.1016/s1575-0922(06)71090-7)
13. Föger-Samwald, U., Dovjak, P., Azizi-Semrad, U., Kersch-Schindl, K., & Pietschmann, P. (2020). Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI journal*, 19, 1017–1037. <https://doi.org/10.17179/excli2020-2591>
14. de la Guía-Galipienso, F., Martínez-Ferran, M., Vallecillo, N., Lavie, C. J., Sanchis-Gomar, F., & Pareja-Galeano, H. (2021). Vitamin D and cardiovascular health. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(5), 2946–2957. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.025>
15. Marcinowska-Suchowierska, E., Kupisz-Urbańska, M., Łukaszewicz, J., Płudowski, P., & Jones, G. (2018). Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Frontiers in endocrinology*, 9, 550. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00550>
16. Asif, A., & Farooq, N. (2022). Vitamin D Toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
17. Corrado, A., Rotondo, C., Cici, D., Berardi, S., & Cantatore, F. P. (2021). Effects of Different Vitamin D Supplementation Schemes in Post-Menopausal Women: A Monocentric Open-Label Randomized Study. *Nutrients*, 13(2), 380. <https://doi.org/10.3390/nu13020380>
18. Gonnelli, S., Tomai Pitinca, M. D., Camarri, S., Lucani, B., Franci, B., Nuti, R., & Caffarelli, C. (2021). Pharmacokinetic profile and effect on bone markers and muscle strength of two daily dosage regimens of calcifediol in osteopenic/osteoporotic postmenopausal women. *Aging clinical and experimental research*, 33(9), 2539–2547. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01779-7>
19. Tripkovic, L., Lambert, H., Hart, K., Smith, C. P., Bucca, G., Penson, S., Chope, G., Hyppönen, E., Berry, J., Vieth, R., & Lanham-New, S. (2012). Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 95(6), 1357–1364. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>
20. Sassi, F., Tamone, C., & D'Amelio, P. (2018). Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*, 10(11), 1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>
21. Sánchez, A. M., Puché, R., Zeni, S. N., Oliveri, B., Galich, A., Maffei, L., Plantalech, L., Poudes, G., & Bregni, C. (2002). Papel del calcio y de la vitamina D en la salud ósea (Parte I). *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, 11(6), 201-217. <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-pdf-13043393-S300>
22. Villarín Castro, Alejandro, & Hernández Sanz, Azucena. (2015). Valoración del riesgo de fractura osteoporótica. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 8(1), 48-58. <https://dx.doi.org/10.4321/S1699-695X2015000100006>

23. Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Cooper, C., Rizzoli, R., Reginster, J. Y., & Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) (2013). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 24(1), 23–57. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2074-y>
24. *Osteoporosis*. (s. f.). <https://www.amgen.es/enfermedades-tratadas/osteoporosis>
25. SER. (2022, 15 noviembre). *Osteoporosis: qué es, síntomas, diagnóstico y tratamiento*. Inforeuma. <https://inforeuma.com/enfermedades-reumaticas/osteoporosis/>
26. Aecosar. (2023, 2 febrero). *DOCUMENTOS - Aecosar*. Aecosar - Asociación Española con la Osteoporosis y la Artrosis. <https://www.aecosar.es/documentos/>
27. Siris, E. S., Adler, R., Bilezikian, J., Bolognese, M., Dawson-Hughes, B., Favus, M. J., Harris, S. T., Jan de Beur, S. M., Khosla, S., Lane, N. E., Lindsay, R., Nana, A. D., Orwoll, E. S., Saag, K., Silverman, S., & Watts, N. B. (2014). The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 25(5), 1439–1443. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2655-z>
28. Coughlan, T., & Dockery, F. (2014). Osteoporosis and fracture risk in older people. *Clinical medicine (London, England)*, 14(2), 187–191. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.14-2-187>
29. Pérez-Castrillon, J. L., Usategui-Martín, R., & Pludowski, P. (2022). Treatment of Vitamin D Deficiency with Calcifediol: Efficacy and Safety Profile and Predictability of Efficacy. *Nutrients*, 14(9), 1943. <https://doi.org/10.3390/nu14091943>
30. Pérez-Castrillón, J. L., Dueñas-Laita, A., Brandi, M. L., Jódar, E., Del Pino-Montes, J., Quesada-Gómez, J. M., Cereto Castro, F., Gómez-Alonso, C., Gallego López, L., Olmos Martínez, J. M., Alhambra Expósito, M. R., Galarraga, B., González-Macías, J., Bouillon, R., Hernández-Herrero, G., Fernández-Hernando, N., Arranz-Gutiérrez, P., & Chinchilla, S. P. (2021). Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 36(10), 1967–1978. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4387>
31. Graeff-Armas, L. A., Bendik, I., Kunz, I., Schoop, R., Hull, S., & Beck, M. (2020). Supplemental 25-Hydroxycholecalciferol Is More Effective than Cholecalciferol in Raising

- Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Older Adults. *The Journal of nutrition*, 150(1), 73–81. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz209>
32. Corrado, A., Rotondo, C., Cici, D., Berardi, S., & Cantatore, F. P. (2021). Effects of Different Vitamin D Supplementation Schemes in Post-Menopausal Women: A Monocentric Open-Label Randomized Study. *Nutrients*, 13(2), 380. <https://doi.org/10.3390/nu13020380>
33. Okoye, C., Calsolaro, V., Niccolai, F., Calabrese, A. M., Franchi, R., Rogani, S., Coppini, G., Morelli, V., Caraccio, N., & Monzani, F. (2022). A Randomized, Open-Label Study to Assess Efficacy of Weekly Assumption of Cholecalciferol versus Calcifediol in Older Patients with Hypovitaminosis D. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, 7(1), 13. <https://doi.org/10.3390/geriatrics7010013>
34. Jetter, A., Egli, A., Dawson-Hughes, B., Staehelin, H. B., Stoecklin, E., Goessl, R., Henschkowski, J., & Bischoff-Ferrari, H. A. (2014). Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. *Bone*, 59, 14–19.
35. Ruggiero, C., Baroni, M., Bini, V., Brozzetti, A., Parretti, L., Zengarini, E., Lapenna, M., Antinolfi, P., Falorni, A., Mecocci, P., & Boccardi, V. (2019). Effects of Weekly Supplementation of Cholecalciferol and Calcifediol Among the Oldest-Old People: Findings From a Randomized Pragmatic Clinical Trial. *Nutrients*, 11(11), 2778. <https://doi.org/10.3390/nu11112778>
36. Gonnelli, S., Tomai Pitinca, M. D., Camarri, S., Lucani, B., Franci, B., Nuti, R., & Caffarelli, C. (2021). Pharmacokinetic profile and effect on bone markers and muscle strength of two daily dosage regimens of calcifediol in osteopenic/osteoporotic postmenopausal women. *Aging clinical and experimental research*, 33(9), 2539–2547. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01779-7>
37. Shieh, A., Ma, C., Chun, R. F., Witzel, S., Rafison, B., Contreras, H. T. M., Wittwer-Schegg, J., Swinkels, L., Huijs, T., Hewison, M., & Adams, J. S. (2017). Effects of Cholecalciferol vs Calcifediol on Total and Free 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(4), 1133–1140. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3919>
38. Meyer, O., Dawson-Hughes, B., Sidelnikov, E., Egli, A., Grob, D., Staehelin, H. B., Theiler, G., Kressig, R. W., Simmen, H. P., Theiler, R., & Bischoff-Ferrari, H. A. (2015). Calcifediol versus vitamin D3 effects on gait speed and trunk sway in young postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 26(1), 373–381. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2949-1>



39. Cashman, K. D., Seamans, K. M., Lucey, A. J., Stöcklin, E., Weber, P., Kiely, M., & Hill, T. R. (2012). Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *The American journal of clinical nutrition*, 95(6), 1350–1356. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031427>
40. Vaes, A. M. M., Tieland, M., Toussaint, N., Nilwik, R., Verdijk, L. B., van Loon, L. J. C., & de Groot, L. C. P. G. M. (2018). Cholecalciferol or 25-Hydroxycholecalciferol Supplementation Does Not Affect Muscle Strength and Physical Performance in Prefrail and Frail Older Adults. *The Journal of nutrition*, 148(5), 712–720. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy024>
41. Galán, F. (s. f.). ACTUALIZACIÓN CLARIFICADORA DE LOS NIVELES DE VITAMINA D (25(OH)D): DEFICIENTES, INSUFICIENTES, NORMALES Y ÓPTIMOS. 2022. Fernando Galán Galán. <https://www.fernandogalangalan.com/blog/802-actualizaci%C3%B3n-clarificadora-de-los-niveles-de-vitamina-d-25-oh-d-deficientes%2C-insuficientes%2C-normales-y-%C3%B3ptimos-2022>