

VITAMINA

NEWSLETTER

#02 AÑO 01
SEPTIEMBRE
2015



D

1. Efectos de los suplementos de vitamina D durante el embarazo sobre las consecuencias maternas y neonatales: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios.

Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Hernandez AV. Fertil Steril. 2015 May; 103(5):1278-88.

OBJETIVO: Valorar los efectos de los suplementos de vitamina D durante el embarazo sobre los efectos obstétricos y variables al nacimiento.

DISEÑO: Revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos aleatorios (RCTs).

ÁMBITO: No aplicable.

PACIENTES: Mujeres embarazadas y neonatos.

INTERVENCIÓN: Se examinaron los RCTs que valoraban los suplementos de vitamina D con / sin calcio / vitaminas / sulfato ferroso frente a controles (placebo o activo) durante el embarazo en PubMed y otras 5 bases de datos de forma completa en marzo de 2.014.

PRINCIPALES MEDIDAS DE RESULTADOS: Las medidas fueron: niveles circulantes de 25 hidroxivitamina D [25(OH)D], preeclampsia, diabetes mellitus gestacional (GDM), pequeño para la edad gestacional (SGA), bajo peso al nacer, parto pretérmino, peso al nacer, longitud al nacimiento, cesárea. Se utilizaron modelos de Mantel-Haenszel para efectos fijos a causa de la escasez de resultados esperados. Los efectos se reflejaron como riesgo relativo y su intervalo de confianza del 95% (ICs).

RESULTADOS: Se seleccionaron 13 RCTs (n=2.229). Los niveles circulantes de 25(OH)D fueron significativamente más elevados a término que en el grupo control (diferencia media: 66,5 nmol/L, IC95% 66,2-66,7). El peso y la longitud al nacimiento fueron significativamente mayores en el grupo de neonatos de vitamina D, diferencia media: 107,6 g (IC95% 59,9-155,3) y 0,3 cm (IC95% 0,10-0,41) respectivamente. La incidencia de preeclampsia, GDM, SGA, bajo peso al nacer, parto pretérmino y cesárea no estuvieron influenciados por los suplementos de vitamina D. En los RCTs las dosis y tipos de suplementos de vitamina D, la edad gestacional de la primera administración y los resultados fueron heterogéneos.

CONCLUSIONES: Los suplementos de vitamina D durante el embarazo estaban relacionados con el aumento de los niveles circulantes de 25(OH)D, el peso al nacer y la longitud al nacer y no lo estaban con otros parámetros maternos o neonatales. Se precisan más RCTs que evalúen resultados clínicamente relevantes para llegar a conclusiones definitivas.

© Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

COORDINA:

Prof. D. Faustino R. Pérez-López

Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

COORDINA:





2. Complicaciones del déficit de vitamina D desde el feto hasta el lactante: Una causa, una prevención, pero ¿de quién es responsabilidad?

Högler W.

Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015 Jun; 29(3):385-398.

El calcio y el fósforo son los materiales de construcción de los huesos. Quién proporciona estos minerales óseos es la hormona calcitriol, originada a partir de la vitamina D, que es producida por el sol en la piel de las personas. Los requerimientos de minerales óseos son muy altos durante las fases de crecimiento rápido, y no hay crecimiento más rápido que en el feto y el lactante, ha-

ciéndolos particularmente vulnerables. La privación de calcio, bien sea por bajos ingresos o por baja vitamina D, conduce a importantes consecuencias para la salud a lo largo de la vida, como convulsiones hipocalcémicas, miocardiopatía dilatada, miopatías, raquitismo congénito e infantil y osteomalacia. Estas 5 circunstancias, que se agrupan habitualmente como "deficiencia de vitamina D sintomática", son totalmente reversibles, pero también totalmente evitables. Sin embargo, el aumento de la prevalencia de raquitismo y osteomalacia y las muertes por miocardiopatía hipocalcémica, reclaman acciones por parte de las autoridades sanitarias. La clarificación de las responsabilidades médicas y de los padres es un requisito previo para el éxito de los programas de prevención. El feto y el lactante tienen el derecho de ser protegidos frente a este peligro y los suplementos de vitamina D tienen la misma prioridad en salud pública que las vacunaciones.

3. Un suplemento enriquecido con proteína sérica (leucina) y vitamina D mantiene la masa muscular durante la pérdida de peso intencionada en ancianos obesos: un ensayo clínico aleatorio, doble ciego.

Verreijen AM, Verlaan S, Engberink MF, Swinkels S, de Vogel-van den Bosch J, Weijs PJ.

Am J Clin Nutr. 2015 Feb; 101(2):279-86.

ANTECEDENTES: La pérdida de peso intencionada en ancianos obesos es un factor de riesgo de pérdida muscular y sarcopenia.

OBJETIVO: El objetivo fue examinar el efecto de un suplemento enriquecido con proteína sérica (leucina) y vitamina D en la preservación de la masa muscular durante la pérdida de peso intencional en ancianos obesos.

DISEÑO: Incluimos 80 ancianos obesos en un ensayo aleatorizado doble ciego. Durante un programa de pérdida de peso de 13 semanas, todos siguieron una dieta hipocalórica (-600 kcal/día) y llevaron a cabo un entrenamiento de resistencia física 3 veces por semana. Los participantes se aleatorizaron y se asignaron a un suplemento enriquecido con proteína sérica leucina y vitamina D que incluía además una mezcla de otros macro y micronutrientes (150 Kcal, 21 g de proteínas;

10x/semana; grupo de intervención) o a un grupo control isocalórico. El resultado primario fue cambio en la masa muscular de las extremidades. Los resultados secundarios fueron composición corporal, fuerza de prensión manual y rendimiento físico. Los datos se analizaron mediante ANCOVA y modelos lineales mixtos con sexo y valores basales como covariantes.

RESULTADOS: Al inicio la edad media era 63⁺/-5,6 años y el índice de masa corporal (en Kg/m²) era de 33⁺/-4,4. Durante el ensayo el aporte de proteínas fue de 1,11⁺/-0,28 g por kg de peso corporal (-1). d(-1) en el grupo intervención comparado con 0,85⁺/-0,24 g. kg de peso corporal (-1). d(-1) en el grupo control (p<0,001). Tanto el grupo de intervención como el control disminuyeron su peso corporal (-3,4⁺/-3,6 kg y -2,8⁺/-2,8 kg; en ambos p<0,001) y su masa grasa (-3,2⁺/-3,1 kg y -2,5⁺/-2,4 kg; en ambos p<0,001), sin diferencias entre grupos. Sin embargo, el cambio en la masa muscular en extremidades a las 13 semanas fue diferente en el grupo de intervención y en el control [+0,4⁺/-1,2 kg y -0,5⁺/-2,1 kg, respectivamente; β=0,95 kg (IC 95% 0,09, 1,81); p=0,03]. La fuerza y función muscular mejoraron a lo largo del tiempo, sin diferencias entre grupos.

CONCLUSIÓN: Un suplemento enriquecido con proteína sérica (leucina) y vitamina D comparado con un grupo control isocalórico conserva la masa muscular en extremidades en ancianos obesos durante una dieta hipocalórica y un programa de ejercicio de resistencia y podría reducir el riesgo de sarcopenia. Este ensayo se registró en el Dutch Trial Register (<http://www.trialregister.nl>) como NTR2751.

4. Vitamina D para el tratamiento de enfermedades respiratorias: ¿es el final o justo el principio?

Yawn J, Lawrence LA, Carroll WW, Mulligan JK.

J Steroid Biochem Mol Biol. 2015 Apr; 148:326-37.

Un gran número de estudios en humanos, en animales e in vitro han sugerido que la vitamina D3 (VD3) juega un papel crítico en las enfermedades inflamatorias de la vía aérea como el asma, la rinosinusitis crónica y la rinitis alérgica. La VD3 actúa sobre un amplio número de células inmunes implicadas en la patogénesis de estas enfermedades, incluyendo células T, células dendríticas (DCs), macrófagos y células B. Además, la VD3 puede también regular las funciones de células no inmunes como células epiteliales, fibroblastos y células del músculo liso. Dado

que la VD3 tiene efectos conocidos sobre el sistema inmune, parece lógico que los suplementos de VD3 podrían ser eficaces en el tratamiento de estas tres enfermedades. Mientras que muchos estudios, la mayoría observacionales, han sugerido que la deficiencia de VD3 está relacionada con enfermedad más grave, los ensayos en humanos con suplementos de VD3 han producido resultados dispares en términos de eficacia. En esta revisión discutimos el papel de la VD3 en estas tres enfermedades habitualmente asociadas. Analizaremos las publicaciones que describan la asociación de déficit de VD3 con resultados en pacientes, células en el microambiente respiratorio susceptibles a la regulación de la VD3, resultados contradictorios de ensayos con suplementos de VD3 y potenciales lagunas en nuestro conocimiento que podrían estar limitando el uso generalizado de la VD3 para el tratamiento de enfermedades respiratorias como el asma, la rinosinusitis crónica y la rinitis alérgica.

5. Suplementos de vitamina D y calidad de vida relacionada con la salud: una revisión sistemática de las publicaciones.

Hoffmann MR, Senior PA, Mager DR.

J Acad Nutr Diet. 2015 Mar; 115(3):406-18.

El déficit e insuficiencia de vitamina D tienen una alta prevalencia en todo el mundo y la posibilidad de potenciar algunas enfermedades crónicas como diabetes, cáncer y depresión. Los suplementos rutinarios de vitamina D son necesarios a menudo para hacer frente a los requerimientos de la misma. Poco se sabe sobre los efectos de los suplementos de vitamina D sobre la calidad de vida. El objetivo de este artículo fue revisar de forma sistemática las publicaciones relacionadas con resultados en calidad de vida por los suplementos de vitamina D en poblaciones sanas y clínicas. Se seleccionaron ensayos clínicos con vitamina D donde los resultados fueran calidad de vida, procedentes de Medline y de bases de datos de web científicas. Los criterios de inclusión fueron: artículos disponibles on line en inglés (publicados entre 1.950 y mayo de 2.014), estudios de investigación principales, estudios en seres humanos y tratamiento/suplementos de vitamina D. Se excluyeron los artículos que utiliza-

ban vitamina D tópica y junto a otras vitaminas (ej. multivitaminas). En los artículos seleccionados se valoró la calidad metodológica mediante métodos validados. 15 artículos cumplían los criterios de inclusión de la revisión. Las intervenciones fueron muy variables en cuanto a la población de estudio (ej. sanos/enfermos, niños/ancianos y niveles basales de vitamina D), dosis de vitamina D y periodo de seguimiento. Los suplementos de vitamina D variaban desde 400 UI/día durante una media de 7,1 años hasta dosis de 300.000 UI. Las principales herramientas utilizadas para valorar calidad de vida fueron adaptaciones de cuestionarios validados (Medical Outcomes Study Short Form 36-item y el EuroQOL de cinco dimensiones). Los suplementos de vitamina D no se asociaban con cambios significativos en la calidad de vida. Los estudios que comunicaron cambios en la calidad de vida como resultado de los suplementos de vitamina D fueron en poblaciones médicas con vitamina D a corto plazo. Muchos artículos revisados presentaban escasa calidad metodológica (ej. no randomización/ciego, descripción marginal o determinación de vitamina D). La evidencia actual indica que los suplementos de vitamina D podrían tener un efecto de pequeño a moderado sobre la calidad de vida cuando se utilizan a corto plazo en pacientes enfermos. Sin embargo se carece de evidencias del efecto beneficioso de los suplementos de vitamina D a largo plazo sobre la calidad de vida relacionada con la salud.

6. Vitamina D: Una revisión de sus efectos sobre la fuerza muscular, el riesgo de caídas y la fragilidad.

Halfon M, Phan O, Teta D.

Biomed Res Int. 2015; 2015:953241.

La vitamina D es la principal hormona del metabolismo óseo. Sin embargo, la ubicua naturaleza del receptor de vitamina D (VDR) sugiere la posibilidad de efectos a nivel general, que ha conducido a la exploración de nuevos efectos de la vitamina D en otros tejidos, especialmente en el músculo esquelético. Estudios in vitro han demostrado que la forma activa de la vitamina D, el calcitriol, actúa en los miocitos a través de efectos genómicos que implican la activación del VDR en los núcleos celulares que conducen a la diferenciación y proliferación celular. Un supuesto receptor transmembrana puede ser responsable de destacados efectos no genómicos por la rápida entrada de calcio dentro de las células musculares. La hipovitaminosis D se asocia de forma consistente con disminución de la función y rendimiento muscular y con el aumento de la discapacidad. Por el contrario, los suplementos de vitamina D han demostrado mejorar la fuerza muscular y la deambulación en diferentes situaciones, especialmente en pacientes mayores. A pesar de alguna controversia en la interpretación de los metaanálisis, se ha atribuido a los suplementos de vitamina D una reducción en el riesgo de caídas a causa de efectos directos sobre las células musculares. Por último, unos bajos niveles de vitamina D se han asociado de forma consistente con el fenotipo frágil. Por esto es por lo que muchos recomiendan suplementos de vitamina D en el fenotipo frágil.

7. Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica.

Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, Praga M, Solozábal-Campos C, Torregrosa JV, Martínez-Castelao A.

Nefrología. 2015; 35(1):28-41.

El déficit de vitamina D se asocia a distintas patologías, siendo especialmente significativa con la morbimortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). La pérdida progresiva de la función renal conduce a una reducción de calcitriol y alteración de la homeostasis de calcio, fósforo, FGF-23 y PTH, entre otros, los cuales influyen a su vez sobre la activación del receptor de vitamina D (RVD) y el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario (HPS). El RVD media las acciones biológicas tanto de la vitamina D como de sus análogos sintéticos, actuando sobre distintos genes; existe una estrecha asociación entre niveles bajos de calcitriol y la prevalencia del HPS. Así, la activación de los RVD y la restricción de fósforo, entre otros, desempeñan un papel importante en el tratamiento de la «alteración óseo-mineral asociada a la ERC». La Sociedad Española de Nefrología, dada la uniforme e importante asociación con mortalidad y niveles altos de fósforo, aconseja su normalización, así como la de los niveles de calcidiol. Igualmente considera que, aparte de la utilización de activadores selectivos/no selectivos de RVD para la prevención y tratamiento del HPS, se podría asegurar la activación de los RVD en pacientes en diálisis, con vitamina D nativa o incluso bajas dosis de paricalcitol, independientemente de la PTH, dado que algunos estudios de cohortes y un metaanálisis reciente han observado una asociación entre el tratamiento con vitamina D activa y la disminución de la mortalidad en pacientes con ERC. En general, se considera que es razonable utilizar toda esta información para individualizar la toma de decisiones.

8. Relación entre disfunción endotelial y osteoprotegerina, vitamina D y densidad mineral ósea en pacientes con artritis reumatoide.

Delgado-Frías E, López-Mejías R, Genre F, Ubilla B, Gómez Rodríguez-Bethencourt MA, González-Díaz A, de Vera-González AM, González-Rivero AF, Díaz-González F, González-Gay MA, Ferraz-Amaro I.

Clin Exp Rheumatol. 2015 Mar-Apr; 33(2):241-9.

OBJETIVOS: Nos propusimos investigar si las alteraciones en la densidad mineral ósea (DMO) que ocurren en pacientes con artritis reumatoide (AR) están asociadas con la presencia de disfunción endotelial.

9. La prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes con fractura vertebral por fragilidad.

Maier GS, Seeger JB, Horas K, Roth KE, Kurth AA, Maus U.

Bone Joint J. 2015 Jan; 97-B(1):89-93.

La hipovitaminosis D se ha identificado como un factor de riesgo habitual de fracturas por fragilidad y de mala consolidación de las fracturas. Los datos epidemiológicos de déficit de vitamina D se han recogido en numerosas poblaciones, pero no se ha aclarado la asociación entre fracturas vertebrales por fragilidad e hipovitaminosis D, especialmente en hombres. La propuesta de este estudio fue evaluar los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D (25-OH D) en pacientes con fracturas vertebrales por fragilidad y determinar si los pacientes con fracturas vertebrales tenían más riesgo de hipovitaminosis D que los controles. Además, analizamos las variaciones estacionales de los niveles plasmáticos de vitamina D de los pacientes estudiados para clarificar la relación entre otros factores de riesgo conocidos de osteoporosis y niveles de vitamina D. Valoramos los niveles plasmáticos de 25-OH D de 246 pacientes con fracturas vertebrales (105 hombres, 141 mujeres, edad media de 69 años, SD 8,5) y de 392 pacientes con patología ortopédica con dolor de espalda sin fracturas (219 hombres, 173 mujeres, edad media de 63 años, SD 11) para determinar la prevalencia de déficit de vitamina D. El análisis estadístico mostró una diferencia significativa en los niveles de vitamina D entre pacientes con fractura vertebral por fragilidad y el grupo control ($p = 0,036$). Además, había un efecto significativo en las variables analizadas: obesidad ($p < 0,001$), abuso de nicotina ($p = 0,002$) y diabetes mellitus ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas entre niveles de vitamina D y género ($p = 0,34$). El déficit de vitamina D demostró ser un factor de riesgo de fracturas vertebrales por fragilidad tanto en hombres como en mujeres.

MÉTODOS: Estudio transversal con 216 personas (111 pacientes con AR y 105 controles ajustados por edad y sexo) sin historia de enfermedad cardiovascular. La función endotelial se determinó por la dilatación mediada por flujo en la arteria braquial (FMD) y la determinación de DMO por absorciometría dual de rayos X (DXA). Los niveles séricos de vitamina D y osteoprotegerina (OPG) se determinaron en pacientes y controles. Se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple para estudiar la relación entre DMO y función endotelial teniendo en cuenta los niveles de vitamina D y OPG.

RESULTADOS: Después de ajustar por los factores de riesgo cardiovasculares clásicos y niveles de vitamina D y OPG, la DMO se mostró como un factor indepen-

10. Normalización rápida de los niveles de vitamina D: un metaanálisis.

McNally JD, Iliriani K, Pojsupap S, Sampson M, O'Hearn K, McIntyre L, Fergusson D, Menon K.

Pediatrics. 2015 Jan; 135(1):e152-66.

ANTECEDENTES: El déficit de vitamina D puede representar un factor de riesgo modificable para mejorar los resultados en enfermedades graves. No está aclarada la eficacia de regímenes de dosis elevadas en la normalización de los niveles de vitamina D.

MÉTODOS: Pusimos en marcha una revisión sistemática de ensayos clínicos pediátricos en los que se administraban altas dosis de vitamina D para valorar la respuesta de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y características asociadas con niveles finales de 25(OH)D, utilizando Medline, Embase y el Registro Central de Ensayos Clínicos de la Cochrane, incluyendo referencias de revisiones sistemáticas y publicaciones interesantes. Se seleccionaron ensayos controlados y no controlados con datos sobre niveles de 25(OH)D tras altas dosis ($>1.000\text{UI}$) de ergocalciferol o colecalciferol. Dos revisores obtuvieron, de forma independiente, los datos previamente definidos.

diente asociado con menores valores de FMD en los controles, pero no en pacientes con AR. Aunque los niveles de OPG estaban inversamente relacionados con los valores de FMD tanto en pacientes con AR como en controles, después de ajustar por DMO, la vitamina D demostró esta relación sólo en los controles.

CONCLUSIONES: Mientras que la OPG se relacionó con la función endotelial en pacientes con AR y controles, los niveles de vitamina D y la DMO estuvieron relacionados con la función endotelial en los controles, pero no en pacientes con AR.

RESULTADOS: Identificamos 88 artículos utilizables con texto completo. Dos de los 6 estudios que administraron dosis diarias según recomendaciones del Institute of Medicine's Tolerable Upper Intake Level (1.000-4.000 UI) a poblaciones con déficit de vitamina D, alcanzaron niveles de 25(OH)D >75 nmol/L en un mes. Nueve de los diez estudios que valoraban tratamiento de carga (>50.000 UI) alcanzaron niveles de 25(OH)D >75 nmol/L. En la regresión múltiple los factores 25(OH)D basal, tipo de régimen, dosis, edad y tiempo estaban asociados con los niveles finales de 25(OH)D. En el análisis de efectos adversos se encontró un aumento del riesgo de hipercalcemia con

dosis >400.000 UI, pero no aumentó la hipercalcemia ni la hipercalcemia con dosis <400.000 UI (o 10.000 UI/kg). Pocos estudios en adolescentes evaluaban regímenes de carga con dosis >300.000 UI.

CONCLUSIONES: Una rápida normalización de los niveles de vitamina D se alcanza mejor utilizando un tratamiento de carga que tenga en cuenta el estado de la enfermedad, la 25(OH)D basal y la edad (o el peso). Deberían evitarse dosis de carga >300.000 UI hasta que existan más ensayos o se haya valorado mejor el riesgo y el beneficio.

11. El estado de la 25-hidroxivitamina D está relacionado con la enfermedad cerebral crónica de pequeño vaso.

Chung PW, Park KY, Kim JM, Shin DW, Park MS, Chung YJ, Ha SY, Ahn SW, Shin HW, Kim YB, Moon HS.

Stroke. 2015 Jan; 46(1):248-51.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS: El objetivo de este estudio era determinar la asociación entre 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y hallazgos de neuroimagen de enfermedad cerebral de pequeño vaso.

MÉTODOS: Identificamos 759 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo o accidente isquémico transitorio. Mediante imágenes de RM se valoraron lagunas, hiperdensidad en sustancia blanca y microhemorragias cerebrales (CMB). La CMB profunda se definió como la presencia de CMB en ganglios basales, tálamo o tallo cerebral. La asociación entre 25(OH)D y enfermedad de pequeño vaso se valoró utilizando análisis de regresión lineal y logística.

RESULTADOS: La media de edad era de 68 (+/-13) años. El nivel medio de 25(OH)D era de 34 +/-17,8 nmol/L. En el análisis bifactorial una disminución de 25-nmol/L de la 25(OH)D se asoció con lagunas (coeficiente de regresión 0,23, IC95% 0,02-0,45), con importante hiperdensidad en sustancia blanca (odds ratio 2,05, IC95% 1,41-3,08) y con CMB profunda (odds ratio 1,28, IC95% 1,01-1,63). También el déficit de 25(OH)D (<25 nmol/L) estaba relacionado con lagunas (coeficiente de regresión 0,5, IC95% 0,04-0,95), con importante hiperdensidad en sustancia blanca (odds ratio 2,74, IC95% 1,31-6,45) y con CMB profunda (odds ratio 1,68, IC95% 1,03-2,78). La asociación siguió siendo significativa incluso después del ajuste multivariante y en el subgrupo de pacientes previamente sanos.

CONCLUSIONES: La 25(OH)D está inversamente asociada con lagunas, hiperdensidad en sustancia blanca y CMB profunda. Nuestros hallazgos sugieren que la 25(OH)D está relacionada con la enfermedad de pequeño vaso y en futuros ensayos debería valorarse si los suplementos de 25(OH)D pueden prevenir la enfermedad de pequeño vaso.

12. Estado de la vitamina D y síndrome metabólico en el anciano: el estudio Rotterdam.

Vitezova A, Zillikens MC, van Herpt TT, Sijbrands EJ, Hofman A, Uitterlinden AG, Franco OH, Kiefte-de Jong JC.

Eur J Endocrinol. 2015 Mar; 172(3):327-35.

OBJETIVO: Los efectos de la vitamina D en ancianos son contradictorios. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre el estado de la vitamina D y el síndrome metabólico (SM) en ancianos, así como entre el estado de la vitamina D y los componentes del SM [por ejemplo, glucemia, triglicéridos (TG), HDL colesterol (HDL-C), perímetro abdominal (WC) y tensión arterial (BP)].

MÉTODOS: El estudio estaba incluido en el Estudio Rotterdam, una cohorte poblacional de adultos de mediana edad y ancianos. Analizamos datos de 3.240 personas (edad media de 71,2 años) sin diabetes tipo 2 inicialmente.

RESULTADOS: Encontramos mayores concentraciones de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] asociadas a menor prevalencia de SM [odds ratio (OR); IC95%: 0,61; 0,49-0,77 para niveles adecuados (>75 nmol/l) frente a valores deficientes <50 nmol/l]. Además, en el análisis de los componentes individuales, los valores de ORs de niveles de vitamina D adecuados frente a deficientes fueron: 0,66 (IC95% 0,53-0,83) para alto WC, 0,67 (IC95% 0,52-0,86) para bajo HDL-C, 0,69 (IC95% 0,54-0,88) para TG elevados y 0,80 (IC95% 0,65-0,99) para glucemia en ayunas elevada. La vitamina D no estaba asociada con la BP elevada y la ORs de adecuada frente a deficiente fue de 0,82 (IC95% 0,65-1,03).

CONCLUSIÓN: Mayores concentraciones de 25(OH)D en los ancianos se relacionan con menor prevalencia de SM y, en particular, con efectos beneficiosos sobre HDL-C, TG, WC y glucosa plasmática. Dado que la prevalencia de déficit de vitamina D es habitual y su riesgo aumenta con la edad, si la causalidad está comprobada, los beneficios de mejorar los niveles de vitamina D en ancianos podrían ser de gran importancia.

13. La forma activa de vitamina D (1,25 dihidroxivitamina D) se asocia con el dolor crónico en ancianos varones australianos: el Concord Health and Ageing in Men Project.

Hirani V, Blyth FM, Naganathan V, Cumming RG, Le Couteur DG, Handelsman DJ, Waite LM, Seibel MJ.

Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015 Mar; 70(3):387-95.

ANTECEDENTES: Aunque existe una evidencia contradictoria de una asociación entre bajos niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25D) y dolor, la relación entre dolor y el metabolito activo de la vitamina D 1,25 dihidroxivitamina D (1,25D) no se ha estudiado. El objetivo de este estudio fue examinar la asociación entre metabolitos plasmáticos de vitamina D (25D y 1,25D) con dolor intrusivo o crónico en hombres que viven en sociedad de 70 ó más años.

MÉTODOS: Base poblacional, análisis transversal de la fase inicial del Concord Health and Ageing in Men Project, un amplio estudio epidemiológico llevado

a cabo en Sydney entre enero de 2.005 y mayo de 2.007. Participantes: 1.659 hombres que viven en domicilio particular de edad > 70 años, que participan en el Concord Health and Ageing in Men Project. Las principales medidas de resultados fueron síntomas de dolor crónico o intrusivo. Las covariantes incluían 25D y 1,25D, hormona paratiroidea, estimación del filtrado glomerular, edad, país de nacimiento, estación de la extracción sanguínea, índice de masa corporal, condiciones de salud y medicación incluyendo antiinflamatorios no esteroideos y estatinas.

RESULTADOS: La prevalencia de dolor intrusivo fue del 22,9% y de dolor crónico del 29,7%. Bajas concentraciones plasmáticas de 25D estaban asociadas con el dolor intrusivo y crónico en el análisis sin ajustar, pero después del ajuste la asociación no era significativa. Niveles bajos de 1,25 D (<62,0 pmol/L) permanecieron asociados de forma independiente con el dolor crónico (odds ratio: 1,53, CI 1,05, 2,21, p=0,02), incluso después de ajustar por un amplio grupo de potenciales factores de confusión y covariantes de significancia clínica.

CONCLUSIONES: Bajas concentraciones plasmáticas de 1,25D se asocian con dolor crónico en hombres mayores. Esto suscita la cuestión de si los metabolitos de la vitamina D pueden influenciar el dolor a través de diversos mecanismos biológicos y vías.

14. Determinación del estado de la vitamina D en adultos caucásicos: influencia de la exposición solar, la dieta y factores sociodemográficos, de estilo de vida, antropométricos y genéticos.

Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, Assmann KE, Fezeu L, Latino-Martel P, Druetne-Pecollo N, Guinot C, Latreille J, Malvy D, Galan P, Hercberg S, Le Clerc S, Souberbielle JC, Ezzedine K.

J Invest Dermatol. 2015 Feb; 135(2):378-88.

Muy pocos estudios han investigado los determinantes de los niveles séricos de vitamina D utilizando un conjunto de variables que incluyan simultáneamente exposición solar, fototipo, dieta, datos sociodemográficos, antropométricos y de estilo de vida y polimorfismo genético. Nuestro objetivo fue investigar la asociación entre todos estos parámetros y el estado de la vitamina D en una amplia muestra de adultos

franceses. Este estudio transversal estaba basado en 1.828 adultos caucásicos de edad media del estudio SU.VI.MAX (SUplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants). Las concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D (25OHD) fueron menores en mujeres ($p < 0,0001$), ancianos ($p = 0,04$), obesos/bajo peso ($p < 0,0001$), los que viven en latitudes altas ($p < 0,0001$), aquellos en los que la extracción sanguínea se realizó al principio de la primavera ($p < 0,0001$), escasa actividad física ($p < 0,0001$), con poca exposición solar ($p < 0,0001$) y con no muy baja ingesta alcohólica ($p < 0,0001$). Las mutaciones de nucleótidos GC rs4588 y rs7041 estaban relacionadas con menores y mayores concentraciones de 25OHD, respectivamente ($p < 0,0001$). La ingesta dietética no fue un determinante mayor del estado de la vitamina D ($p = 0,7$). Este estudio proporciona una imagen global de los determinantes del estatus de la vitamina D. Se identificaron algunos factores modificables como la exposición solar diaria, la actividad física y el mantenimiento de un peso normal, que deberían ser objeto de políticas sanitarias para mejorar los niveles de vitamina D en la población general, mientras se evita la exposición solar activa/intensa en línea con las recomendaciones de prevención del cáncer.

15. 25-hidroxivitamina D plasmática, proteína transportadora de vitamina D y riesgo de cáncer colorrectal en el Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial.

Weinstein SJ, Purdue MP, Smith-Warner SA, Mondul AM, Black A, Ahn J, Huang WY, Horst RL, Kopp W, Rager H, Ziegler RG, Albanes D.

Int J Cancer. 2015 Mar 15; 136(6):E654-64.

El papel potencial de la vitamina D en la prevención del cáncer ha generado un importante interés y los estudios en el laboratorio indican varias propiedades anticancerosas de los compuestos de vitamina D. Estudios prospectivos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] circulante, el biomarcador aceptado de estado de vitamina D, sugieren una asociación inversa con riesgo de cáncer colorrectal, pero con algunas inconsistencias. Además el impacto directo o indirecto de la proteína transportadora de vitamina D (DBP) no se ha anali-

zado. Pusimos en marcha un estudio prospectivo de las concentraciones de 25(OH)D plasmática y DBP y riesgo de cáncer colorrectal en el Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial, basado en 476 casos de cáncer colorrectal y 476 controles emparejados por edad, sexo, raza y fecha de extracción sanguínea. Todas las personas se sometieron a sigmoidoscopia de cribado al inicio y una vez durante el seguimiento. La regresión logística condicional estimó las odds ratios (OR) y los intervalos de confianza del 95% (CIs). La 25(OH)D se asoció de forma inversa con el cáncer colorrectal (OR=0,60, 95% CI 0,38-0,94 para los mayores frente a los menores quintiles, p de tendencia 0,01). Ajustando por factores conocidos de riesgo de cáncer colorrectal y considerando la variación estacional de la vitamina D no se alteran los hallazgos. Ni la DBP circulante ni el ratio molar 25(OH)D:DBP, indicador de 25 (OH)D libre circulante, se asociaron con el riesgo (OR=0.82, 95% CI 0.54-1.26, y OR=0.79, 95% CI 0.52-1.21, respectivamente) y la DBP no modificó la asociación de la 25(OH)D. Este estudio eliminó la confusión sobre el despistaje del cáncer colorrectal y apoya una asociación entre altos niveles de vitamina D y menor riesgo de cáncer, pero no indica un papel directo o modificador de la DBP.

16. Estado de vitamina D e incidencia de conversión tuberculínica en contactos de pacientes con tuberculosis pulmonar: un estudio prospectivo.

Arnedo-Pena A, Juan-Cerdán JV, Romeu-García MA, García-Ferrer D, Holguín-Gómez R, Iborra-Millet J, Pardo-Serrano F. *Epidemiol Infect.* 2015 Jun; 143(8):1731-41.

El objetivo de este estudio fue valorar la relación entre el nivel sérico de vitamina D (VitD) y la conversión tuberculínica (TBIC), medido por la prueba cutánea de la tuberculina (TST) y un novedoso análisis de interferón gamma, el test QuantiFERON-TB Gold in-Tube (QFT-GIT), en contactos de pacientes con tuberculosis (TB) pulmonar en Castellón (España) en un estudio prospectivo desde 2.010 hasta 2.012. Inicialmente, los participantes eran negativos para infección TB latente

tras un cribado que incluía TST y QFT-GIT y otras pruebas. La determinación basal de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] se obtuvo por inmunoanálisis de quimioluminiscencia. Después de 8-10 semanas, los participantes se analizaron por segunda vez para determinar la conversión TBIC. Para el análisis estadístico se utilizó un modelo de regresión de Poisson. De los 247 participantes de la cohorte, 198 (80,2%) fueron cribados por segunda vez y 18 (9,1%) fueron TBIC casos. Las medias de concentración de VitD en los casos TBIC y en los no casos fueron de 20,7 \pm 11,9 y 27,2 \pm 11,4 ng/ml, respectivamente ($p=0,028$). Ajustado por exposición elevada y por presencia positiva de bacilos en esputo en el caso índice, las altas concentraciones de VitD se asociaron a una baja incidencia de TBIC (p de tendencia=0,005), y un incremento de 1 ng/ml de la concentración de VitD disminuye la incidencia de TBIC un 6% (riesgo relativo 0,94, IC95% 0,90-0,99, $p=0,015$). Los resultados sugieren que niveles adecuados de VitD podrían ser un factor protector de TBIC.

17. Efectos de los suplementos de vitamina D en lactantes en crecimiento, parámetros óseos, composición corporal y desarrollo motor completo a la edad de 3-6 años: seguimiento de un ensayo clínico aleatorizado.

Trilok-Kumar G, Kaur M, Rehman AM, Arora H, Rajput MM, Chugh R, Kurpad A, Sachdev HS, Filteau S. *Int J Epidemiol.* 2015 Jun; 44(3):894-905.

ANTECEDENTES: Los efectos a largo plazo de los suplementos de vitamina D en lactantes y su estatus son poco claros ya que existen pocos ensayos clínicos controlados y éstos han sido pequeños y contradictorios. El ensayo Delhi Infant Vitamin D Supplementation (DIVIDS) encontró que la suplementación de la dieta con vitamina D en niños a término con bajo peso al nacer desde 1 semana hasta los 6 meses de edad conducía a un incremento en la longitud y el peso a los 6 meses. En el estudio DIVIDS-2 seguimos a los niños del DIVIDS, ahora con una edad de 3-6 años, para determinar los efectos a largo plazo.

MÉTODOS: Niños del DIVIDS, 466 del brazo de vitamina D y 466 del brazo de placebo, visitados en la consulta de seguimiento. La recogida de datos incluyó antropometría, tensión arterial, estructura y fuerza ósea por ultrasonidos cuantitativos (QUS), test motores completos, test de dilución de deuterio de composición corporal en un subgrupo ($n=229$) y muestras sanguíneas para determinación de vitamina D.

RESULTADOS: La Z score del índice de masa corporal (MBIZ) fue menor (p ajustada = 0,003) en el grupo de vitamina D [-1,18 (SD 0,92)] cuando se comparó con el grupo placebo [-1,02 (SD 0,91)] como resultado del ligerísimo menor peso y ligerísima mayor altura. El grupo de vitamina D también tuvo menor perímetro en muslo y área muscular en brazo y un perímetro mesobraquial en el límite inferior. No hubo diferencias entre grupos en el porcentaje de grasa corporal, QUS ósea ni presión sanguínea y pocas diferencias en las medidas de desarrollo motor.

CONCLUSIONES: Los suplementos de vitamina D durante la infancia en niños con bajo peso al nacer condujeron a niños más delgados a los 3-6 años de edad, pero sin diferencias en los resultados funcionales.

18. Estudio de suplementación de vitamina D en personas de más de 65 años en atención primaria.

Breyse C, Guillot P, Berrut G.

Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2015 Jun 1; 13(2):123-132.

Muchos ancianos tienen déficit de vitamina D, que se define como un nivel sérico menor de 30 ng/ml. Se puso en marcha un estudio descriptivo transversal en mayores de 65 años en el Care Following de la Cruz Roja en Nantes desde septiembre de 2012 hasta febrero de 2013, con el objetivo de identificar las características de los pacientes de más de 65 años que reciben suplementos de vitamina D por parte de sus médicos de atención primaria. Se identificaron los criterios de suplementación con vitamina

D, el tipo (vitamina D2 o D3, prescripción continua o no, vía de administración) y fecha de inicio de la suplementación. La 25-hidroxivitamina D (25OHD) sérica se determinó al inicio. De 163 pacientes incluidos, el 44% recibieron suplementos de vitamina D (n=71). Se beneficiaron más a menudo de los suplementos de vitamina D los pacientes de más de 80 años ($p=0,019$), las mujeres ($p=0,034$), los pacientes con fracturas ($p=0,05$), los pacientes con tratamiento para la osteoporosis ($p<0,001$) y los tratados con corticoides a largo plazo ($p<0,001$). Los pacientes de piel oscura recibieron suplementos de vitamina D con menos frecuencia que el resto ($p=0,046$). La determinación de vitamina D fue normal en el 28% de los pacientes (n=46). La prescripción de suplementos de vitamina D en ancianos es todavía demasiado escasa y debería incrementarse, especialmente en indicaciones no óseas.

19. Las concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D son más deficientes/insuficientes en pacientes en diálisis peritoneal que en hemodiálisis en un clima soleado.

Hanna K, Fassett RG, Gill E, Healy H, Kimlin M, Ross L, Ash S.

J Hum Nutr Diet. 2015 Jun; 28(3):209-18.

ANTECEDENTES: Varias revisiones han identificado asociaciones entre 25(OH)D sérica y un abanico de resultados clínicos en enfermedad renal crónica y en amplias poblaciones. El presente estudio pretendió investigar la deficiencia/insuficiencia de vitamina D en pacientes en diálisis y la relación con la vitamina D de la dieta y la exposición solar.

MÉTODOS: Se utilizó un estudio transversal. Los participantes incluían 30 pacientes en diálisis peritoneal (PD) (43,3% hombres; 56,87 \pm 16,16 años) y 26 en hemodiálisis (HD) (80,8% hombres; 63,58 \pm 15,09 años) atendidos en un departamento de nefrología. Las variables explicativas fueron ingesta de vitamina D de la dieta/suplementos -UI día (-1)- y exposición solar -min día (-1)-. Se valoraron mediante cuestionario los aportes de vitamina D, la exposición solar y el origen étnico. También se registraron peso, estado de malnutrición y

bioquímica general. Los datos se recogieron durante visitas rutinarias. La medida principal de resultados fue el valor plasmático de la 25(OH)D (nm).

RESULTADOS: La prevalencia de inadecuada/insuficiente ingesta de vitamina D fue diferente entre las modalidades de diálisis, con 31% y 43% de casos de insuficiencia (<50nm) y 4% y 33% de casos de deficiencia (<25 nm), respectivamente en pacientes HD y PD ($p<0,001$). En pacientes HD hubo una correlación entre aportes de vitamina D en la dieta y en suplementos y la 25(OH)D ($\rho=0,84$, $p<0,001$) y entre exposición solar media y 25(OH)D ($\rho=0,50$, $p<0,02$). No había asociación en pacientes PD. Los resultados continuaron siendo significativos para ingesta de vitamina D tras la regresión múltiple, ajustando por edad, género y exposición solar.

CONCLUSIONES: Los resultados ponen de relieve una fuerte asociación entre aporte de vitamina D y 25(OH)D en pacientes en HD, pero no en PD, con implicaciones en las recomendaciones de tratamiento de sustitución. Los hallazgos indican que, incluso en un clima soleado, muchos pacientes en diálisis tienen déficit de vitamina D, poniendo de relieve la necesidad de explorar los determinantes y las consecuencias.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Hidroferol 0,266 mg solución oral. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ampolla contiene 0,266 mg (266 microgramos) de Calcifediol (15.960 UI de vitamina D). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución oral. Líquido transparente, ligeramente amarillento, viscoso y libre de impurezas visibles. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: osteodistrofia renal y problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología: La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis se determinará según el tipo de paciente y la indicación terapéutica; se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. En general, la determinación de 25(OH)D se considera la mejor forma para diagnosticar la deficiencia. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En personas sanas, las concentraciones séricas suelen ser de 25 a 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol, una vez estabilizado este valor se interrumpirá el tratamiento o se disminuirá la dosis, pudiendo también administrar dosis de mantenimiento si se considera necesario. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. - Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una ampolla bebible (0,266 mg de calcifediol) cada 5-6 días. - Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una ampolla bebible de 0,266 mg de calcifediol al mes. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración:** Vía oral. Agitar antes de usar. El contenido de la ampolla se puede tomar sólo o diluido en agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6. - Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalcemia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). - Litiasis cálcica. - Hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** - Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio. - **Insuficiencia hepática o biliar:** En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. - **Insuficiencia renal:** Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. - **Insuficiencia cardíaca:** Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. - **Hipoparatiroidismo:** La 1-alfa-hidroxicálca va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. - **Cálculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. - En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. - Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. - Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas. Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. - El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. - **Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-desihidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - **Fenitoína, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - **Glucósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. - **Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat,** que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral.** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. - Algunos antibióticos, como la **penicilina, la neomicina y el cloramfenicol,** pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D.** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - **Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - **Corticosteroides:** contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo: No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg solución oral durante el embarazo. Lactancia: El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de solución en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol solución oral no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** P pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercalcemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos cardíacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progrese se puede producir anorexia. **Trastornos hepatobiliares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos periodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hipofosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retraso del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercalcemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de líquidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodilisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca grave y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. **Mecanismo de acción:** La vitamina D tiene dos formas principales: D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalciferol). La vitamina D₃ se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D₃ debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos diana (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroideas: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Absorción: El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 80 %. Distribución: El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25(OH)D reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (60 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por periodos prolongados. Eliminación: el calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Tricaprilato de glicerilo Acetato de alfa-tocoferol. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturalidad y contenido del envase.** Envase conteniendo 10 ampollas de vidrio tapado de 1,5 ml con banda blanca autorrómpible. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14 48940 Leioa (Vizcaya). **8. NÚMERO (S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 53.683. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 01/10/1977. Fecha de la última renovación: 21/01/2011. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Julio/2013.

HIDRO1151515



HIDROFEROL®

CALCIFEDIOL/25-OH-D3

La vitamina D todos

¿Cuántos de sus pacientes
padecen
hipovitaminosis D?



HIDR091566000116



HIDROFEROL®

CALCIFEDIOL/25-OH-D3



La vitamina D todos