

# VITAMINA

NEWSLETTER

#03 AÑO 02  
ENERO  
2016



# D

## 1. Efecto del paricalcitol sobre el metabolismo mineral óseo en pacientes trasplantados renales con hiperparatiroidismo secundario.

Borrego FJ, Bravo JA, Merino MJ, González I, López V, García T, Acosta Y, Mazuecos MA.

*Nefrología. 2015;35(4):363-373.*

**INTRODUCCIÓN:** El hiperparatiroidismo secundario es muy prevalente en pacientes trasplantados renales. Cursa con frecuencia con hipercalcemia y se ha asociado al desarrollo de osteopenia y fracturas óseas. El paricalcitol ha demostrado su eficacia en el control del hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica con y sin diálisis, con una baja incidencia de hipercalcemia. La experiencia con paricalcitol en trasplantados renales es muy escasa. El objetivo de este trabajo fue mostrar el efecto sobre el metabolismo mineral óseo del paricalcitol en trasplantados renales con hiperparatiroidismo secundario.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo multicéntrico con trasplantados renales de más de 18 años de edad y más de 12 meses de evolución postrasplante, con función renal estable, que hayan sido tratados con paricalcitol durante más de 12 meses, con seguimiento clínico hasta los 24 meses de tratamiento.

**RESULTADOS:** Se incluyó a 69 pacientes, con  $120 \pm 92$  meses postrasplante, con creatinina inicial de  $2,2 \pm 0,9$  mg/dl y FG-MDRD  $36 \pm 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La dosis de paricalcitol se incrementó progresivamente durante el estudio: basal  $3,8 \pm 1,9$  µg/semana; 12 meses  $5,2 \pm 2,4$  µg/semana; 24 meses  $6,0 \pm 2,9$  µg/semana ( $p < 0,001$ ). Los niveles séricos de PTH descendieron de forma rápida y significativa: basal  $288 \pm 152$  pg/ml; 6 meses  $226 \pm 184$  pg/ml; 12 meses  $207 \pm 120$  pg/ml; 24 meses  $193 \pm 119$  pg/ml ( $p < 0,001$ ). Observamos una reducción sobre PTH basal  $\geq 30\%$  en el 42,4% de los pacientes a los 12 meses y en el 65,2% de los pacientes a los 24 meses. La fosfatasa alcalina descendió también significativamente en los 6 primeros meses para luego estabilizarse: basal  $92 \pm 50$  UI/l; 6 meses  $85 \pm 36$  UI/l; 12 meses  $81 \pm 39$  UI/l ( $p < 0,001$ ). Globalmente no hubo modificaciones en el calcio o fósforo séricos ni en la excreción urinaria de calcio. La reducción de PTH fue más importante en trasplantados con niveles séricos más elevados de partida. Observamos que los pacientes con calcio basal más bajo mostraron un incremento significativo de sus cifras de  $0,5-0,6$  mg/dl en promedio, aunque manteniéndose en rango de normalidad, mientras que pacientes con calcio basal  $> 10$  mg/dl mostraron una reducción progresiva de sus cifras. Quince (21,7%) pacientes seguían tratamiento previo con calcitriol y al cambiarlos a paricalcitol precisaron dosis significativamente mayores que los pacientes que no habían recibido calcitriol. El paricalcitol fue asociado a cinacalcet en 11 pacientes,

© 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:**

**Drecc**



con reducciones significativas de PTH, con evolución similar al resto de la población y con dosis de paricalcitol también similares.

**CONCLUSIONES:** Paricalcitol es eficaz en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario de trasplantados renales. Globalmente no observamos modificaciones significativas de los niveles de calcio ni de fósforo, ni en su excreción urinaria. Los pacientes en tratamiento previo con calcitriol precisaron dosis mayores de paricalcitol. Cuando el paricalcitol se administra a pacientes tratados con cinacalcet, se observa un descenso significativo de la PTH con dosis de paricalcitol similar a pacientes sin cinacalcet.

## 2. Rendimiento físico y calidad de vida en mujeres postmenopáusicas con suplementos de vitamina D: un estudio prospectivo a dos años.

Gao LH, Zhu WJ, Liu YJ, Gu JM, Zhang ZL, Wang O, Xing XP, Xu L.

*Acta Pharmacol Sin.* 2015; 36(9):1065-73.

**OBJETIVO:** Investigar los efectos de los suplementos de calcio y vitamina D sobre los niveles de los marcadores de remodelación ósea, fuerza muscular y calidad de vida en mujeres chinas postmenopáusicas.

**MÉTODOS:** Se seleccionaron 485 mujeres chinas sanas postmenopáusicas (63,44±5,04 años) para este estudio prospectivo a dos años de base poblacional. Las participantes se dividieron en grupos A, B, C, que fueron tratadas durante 2 años con calcio solo (600 mg/d), calcio (600 mg/d) y colecalciferol (800 UI/d) o calcio (600 mg/d) y calcitriol (0,25 µg/d), respectivamente. Se cuantificaron los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D, parathormona, β-CTX y P1NP y se valoraron la fuerza muscular y la calidad de vida, tanto al inicio como a los 12 y 24 meses de seguimiento.

**RESULTADOS:** 461 participantes completaron el estudio. Los niveles plasmáticos de 25 hidroxivitamina D aumentaron significativamente en el grupo C, pero no cambiaron en los grupos A y B a los 24 meses de seguimiento. Los niveles de hormona paratiroidea, el marcador de remodelación ósea β-CTX y el marcador de formación ósea P1NP disminuyeron significativamente

en el grupo C, mientras que los niveles de β-CTX aumentaron en el grupo A a los 24 meses de seguimiento. Las participantes del grupo C mantuvieron la fuerza de prensión, mientras que las de los grupos A y B mostraron una disminución a los 24 meses de seguimiento. La calidad de vida de las participantes de los grupos B y C se mantuvo constante, pero empeoró en las del grupo A a los 24 meses de seguimiento.

**CONCLUSIÓN:** Los suplementos de calcitriol y calcio modifican los niveles de los marcadores de remodelación ósea y mantienen la fuerza muscular y la calidad de vida en mujeres chinas postmenopáusicas, mientras que los suplementos de colecalciferol y calcio previenen el deterioro en la calidad de vida relacionado con la edad.

## 3. Cinética de la 25-hidroxivitamina D sérica en paciente hemodializados tratados mensualmente con colecalciferol.

Jean G, Souberbielle JC, Lechevallier S, Chazot C.

*Clin Kidney J.* 2015;8(4):388-92.

**ANTECEDENTES:** Previamente habíamos comunicado que la toma mensual de colecalciferol (CCF) (100.000 UI) por pacientes hemodializados era efectiva para alcanzar niveles de 25-hidroxivitamina D (25-D) mayores de 75 nmol/L en más del 80% de los casos. Nos propusimos estudiar la cinética semanal de la 25-D sérica en pacientes en hemodiálisis que reciben CCF oral durante los primeros 6 meses de hemodiálisis.

**MÉTODOS:** A todos nuestros pacientes de la unidad de diálisis durante los meses de otoño de 2011-2014 se les ofreció formar parte del estudio si sus niveles basales de 25-D eran <75 nmol/L. Mensualmente se les administró CCF oral (100.000UI) durante una sesión de HD. El estudio cinético incluía muestras séricas semanales durante 16 semanas y una semana sin otra a partir de entonces. Se compararon datos biológicos y de tratamiento basales y 6 meses tras el inicio de la HD y el CCF. Se excluyeron del estudio los pacientes que necesitaron calcimiméticos, calcitriol o análogos.

**RESULTADOS:** Se analizaron los datos de 21 pacientes. La edad media era de 72,2±12 años, 33% eran mujeres, 28,5% eran diabéticos y 33% tenían un ca-

téter venoso central. Los niveles séricos basales de 25-D aumentaron de 26,8+13 nmol/L hasta 102,3+24 nmol/L a los 6 meses ( $P < 0,001$ ). Tanto los niveles plasmáticos de calcio como de albúmina se elevaron durante el periodo de estudio. El nivel plasmático de fosfato no varió significativamente y los niveles de hormona paratiroidea (PTH) descendieron. El nivel de 25-D se estabilizó a las 11 semanas de la toma oral de CCF. Dos pacientes (9,5%) con bajos valores basales de 25-D tuvieron niveles estables de 25-D <75 nmol/L a los 6 meses. No se observó efecto pico a las 48 h tras la administración de CCF.

**CONCLUSIÓN:** La administración oral de 100.000 UI de CCF una vez al mes mantuvo unos niveles plasmáticos normales en el 90% de los pacientes. Los niveles plasmáticos de 25-D alcanzaron unos valores estables tras 12 semanas de tratamiento.

## 4. La relación entre los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D y catarata nuclear en el Carotenoid Age-related Eye Study (CAREDS), un estudio adicional del Women's Health Initiative.

Rao P, Millen AE, Meyers KJ, Liu Z, Volland R, Sondel S, Tinker L, Wallace RB, Blodi BA, Binkley N, Sarto G, Robinson J, LeBlanc E, Mares JA.

*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(8):4221-30.

**OBJETIVO:** Investigar la relación entre los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) y catarata nuclear en participantes del Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS), un estudio adicional del Women's Health Initiative (WHI) Observational Study.

**MÉTODOS:** La catarata nuclear se valoró mediante fotografías con lámpara de hendidura (2001-2004) tomadas 6 años después de recoger las muestras para analizar los niveles de 25(OH)D en el WHI basal (1994-1998) en 1278 participantes del CAREDS, de 50 a 79 años de edad. Se estimó mediante regresión logística la odds ratio (OR) multivariante (edad, color del iris, hábito tabáquico, tensión arterial diferencial) para ca-

tarata nuclear (opacidad nuclear > nivel 4 o extracción de catarata) por quintiles de 25(OH)D sérica.

**RESULTADOS:** No se encontró asociación significativa entre 25(OH)D sérica y catarata nuclear entre mujeres de todas edades [OR ajustada por edad (IC 95%): 0,97 (0,65-1,45)]. Sin embargo, había una interacción de la edad significativa ( $P$  para interacción = 0,04). No hubo asociación significativa en mujeres de 70 años o más. En mujeres de menos de 70 años observamos una asociación inversa entre niveles plasmáticos de 25-D y catarata nuclear [OR multivariante ajustada (IC95%) 0,54 (0,29-0,99)] y 0,66 (0,36-1,20) para los quintiles 4 y 5 frente al 1, respectivamente ( $P=0,03$ ). Otros modificadores de la 25(OH)D (índice de masa corporal, consumo de vitamina D, exposición solar) atenuaron esta asociación.

**CONCLUSIONES:** Los niveles de 25(OH)D no se relacionaron con la catarata nuclear en esta muestra. Sin embargo el análisis sugiere una asociación protectora en mujeres menores de 70 años. Están justificadas más investigaciones sobre la asociación entre vitamina D y opacidades nucleares.

## 5. Vitamina D y disminución de la pérdida de calcio óseo con el inicio del tratamiento antirretroviral: un ensayo randomizado.

Overton ET, Chan ES, Brown TT, Tebas P, McComsey GA, Melbourne KM, Napoli A, Hardin WR, Ribaud HJ, Yin MT. *Ann Intern Med.* 2015;162(12):815-24.

**ANTECEDENTES:** El inicio del tratamiento antirretroviral para la infección VIH-1 se asocia con una pérdida de densidad mineral ósea (DMO) del 2% al 6%.

**OBJETIVO:** Evaluar el efecto de los suplementos de vitamina D3 más calcio sobre la pérdida ósea asociada al inicio de la terapia antirretroviral.

**DISEÑO:** Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego con placebo de 48 semanas (ClinicalTrials.gov: NCT01403051).

**ESCENARIO:** 39 unidades del Clinical Trials Group.

**PACIENTES:** Adultos naive para tratamiento antirretroviral VIH.

**MEDIDAS:** DMO mediante absorciometría de Rx de doble energía, niveles de 25 hidroxivitamina D y otras determinaciones de laboratorio.

**RESULTADOS:** Se asignaron 165 pacientes (79 recibieron vitamina D3 más calcio y 86 placebo). Los grupos de estudio se equilibraron al inicio: 90% eran hombres, 33% eran negros no hispanos y la mediana de CD4 era de  $0,341 \times 10^9$  células/L. A las 48 semanas el porcentaje de disminución de la DMO en cadera total fue menor en el grupo de vitamina D3 más calcio que en el grupo placebo: las medianas fueron -1,36% [rango intercuartil (IQR), -3,43 a 0,50%] y -3,22% (IQR, -5,56 a -0,88%), respectivamente ( $P=0,004$ ). Resultados similares se observaron en columna lumbar. A las 48 semanas el 90% de los pacientes alcanzaron niveles de RNA VIH-1 menores de 50 copias/mL. Los niveles de 25-hidroxivitamina D3 aumentaron con vitamina D3 más calcio, pero no con placebo: la mediana de cambio fue 61,2 nmol/L (IQR, 36,4 a 94,3) frente a 1,7 nmol/L (IQR, -13,2 a 10,7) ( $P<0,001$ ). En conjunto, 103 pacientes (62%) comunicaron uno o más efectos adversos, con distribución similar entre los grupos; ningún caso de hipercalcemia y uno de nefrolitiasis se comunicó en el grupo placebo.

**LIMITACIÓN:** No se incluyeron centros internacionales y el seguimiento fue sólo de 48 semanas.

**CONCLUSIÓN:** Los suplementos de vitamina D más calcio mitigan la pérdida de DMO observada con el inicio de efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.

## 6. Vitamina D y prevención de preeclampsia: una revisión sistemática.

Arain N, Mirza WA, Aslam M.

*Pak J Pharm Sci.* 2015;28(3):1015-21.

Identificar el efecto de la vitamina D en la reducción del riesgo de preeclampsia en embarazadas. La revisión se realizó de diciembre de 2011 a marzo de 2012 en la Universidad de Sheffield. Se incluyeron estudios de la base de datos Medline, Web of Science (Web of Knowledge), Ovid database y Google Scholar. Los estudios se limitaron a manuscritos publicados entre

enero de 1992 y marzo de 2012. Se seleccionaron 7 estudios en base a los criterios de inclusión. Uno era un ensayo no randomizado, tres eran estudios de cohortes y tres eran estudios casos-control anidados. El ensayo clínico mostró una asociación positiva entre suplementos de vitamina D y la reducción del riesgo de preeclampsia en embarazadas. Además, una amplia cohorte y dos estudios caso-control también mostraron un efecto protector de la vitamina D sobre la prevención del riesgo de preeclampsia. Sin embargo, los otros dos estudios de cohortes y un estudio caso-control anidado no encontraron una asociación entre niveles de vitamina D y riesgo de preeclampsia en embarazadas. Los estudios incluidos en esta revisión mostraron resultados conflictivos sobre la asociación de niveles de vitamina D y el riesgo de preeclampsia. No obstante, en esta revisión más de la mitad de los estudios mostraron una relación positiva entre la deficiencia de vitamina D y preeclampsia. Existe una clara necesidad de más estudios que aclaren los efectos de la vitamina D sobre la preeclampsia.

## 7. Niveles plasmáticos de vitamina D y resultados hospitalarios y a un año en síndromes coronarios agudos: un estudio prospectivo.

De Metrio M, Milazzo V, Rubino M, Cabiati A, Moltrasio M, Marana I, Campodonico J, Cosentino N, Veglia F, Bonomi A, Camera M, Tremoli E, Marenzi G.

*Medicine (Baltimore).* 2015;94(19):e857.

El déficit de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], la principal forma circulante de vitamina D en sangre, podría estar involucrada en la patogénesis de los síndromes coronarios agudos (SCA). No se ha llevado a cabo una valoración de la posible relevancia pronóstica de la deficiencia de 25(OH)D en pacientes con SCA. El objetivo de este estudio prospectivo fue valorar la relación entre los niveles de 25(OH)D, al ingreso hospitalario y tras 1 año, en una cohorte de pacientes con SCA. Cuantificamos la 25(OH)D en 814 pacientes con SCA a su llegada al hospital. Los valores de vitamina D  $>30$  ng/mL se consideraron normales, valores entre 29 y 21 ng/7mL se clasificaron como insuficientes y niveles  $<20$  ng/mL como deficientes. Los resultados hospitalarios y a 1 año se evaluaron conforme a los niveles de 25(OH)D por cuartiles, utilizando el cuartil más bajo como referencia. 93 (11%) pacientes tuvieron niveles normales de 25(OH)D, mientras que 155 (19%) y 566



(70%) tuvieron insuficiencia y deficiencia de vitamina D, respectivamente. La mediana del nivel de 25(OH)D fue similar en pacientes con infarto con elevación del ST y sin elevación del ST [14,1 (IQR 9,0-21,9) ng/mL] y 14,05 (IQR 9,1-22,05) ng/mL, respectivamente; P = 0,88. El cuartil inferior de 25(OH)D se asoció a un riesgo mayor de complicaciones hospitalarias graves, incluida mortalidad. Con una mediana de seguimiento de 366 (IQR 364-379) días, el cuartil inferior de 25(OH)D, después de ajustar por los principales factores de confusión, permaneció relacionado de forma significativa con la mortalidad a 1 año (P < 0,01). Resultados similares se obtuvieron cuando se consideraron de forma separada pacientes con infarto con y sin elevación del ST. En pacientes con SCA, la deficiencia grave de vitamina D se asocia de forma independiente con peores resultados hospitalarios y a 1 año. Se debe dilucidar si los bajos niveles de vitamina D son un marcador de riesgo o un factor de riesgo en pacientes con SCA.

## 8. El déficit de vitamina D contribuye directamente al síndrome de distres respiratorio agudo.

Dancer RC, Parekh D, Lax S, D'Souza V, Zheng S, Bassford CR, Park D, Bartis DG, Mahida R, Turner AM, Sapey E, Wei W, Naidu B, Stewart PM, Fraser WD, Christopher KB, Cooper MS, Gao F, Sansom DM, Martineau AR, Perkins GD, Thickett DR. *Thorax*. 2015;70(7):617-24.

**FUNDAMENTO:** El déficit de vitamina D se ha implicado como un factor patogénico en la mortalidad en sepsis y en unidades de cuidados intensivos, pero no se ha evaluado como un factor de riesgo de síndrome de distres respiratorio agudo (ARDS). Nunca se ha demostrado la causalidad de esta asociación.

**OBJETIVOS:** Determinar si el ARDS está asociado con el déficit de vitamina D en un entorno clínico y determinar si la deficiencia de vitamina D en modelos experimentales de ARDS influye en su gravedad.

**MÉTODOS:** Humanos, murinos y células epiteliales alveolares in vitro se incluyeron en el estudio

**HALLAZGOS:** El déficit de vitamina D [niveles plasmáticos de 25(OH)D <50 nmol/L] fue habitual en pacientes con ARDS y presente en la inmensa mayoría de pacientes en riesgo de desarrollar ARDS tras esofagectomía. En un modelo murino, el déficit de vitami-

na D inducido en la dieta condujo a una exagerada inflamación alveolar, daño epitelial e hipoxia. In vitro, la vitamina D tiene efectos tróficos en células epiteliales humanas, implicando a más de 600 genes. En un modelo clínico, la repleción farmacológica previa a la esofagectomía redujo los cambios observados en pacientes con déficit a nivel de daño en capilares alveolares.

**CONCLUSIONES:** El déficit de vitamina D es habitual en personas que desarrollan ARDS. Esta deficiencia de vitamina D parece contribuir al desarrollo de la condición y debería corregirse este déficit en pacientes con riesgo de ARDS.

## 9. 25-hidroxivitamina D circulante y supervivencia en mujeres con cáncer ovárico.

Webb PM, de Fazio A, Protani MM, Ibiebele TI, Nagle CM, Brand AH, Blomfield PI, Grant P, Perrin LC, Neale RE; Australian Ovarian Cancer Study Group. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(1):109-14.

**ANTECEDENTES:** Los niveles de vitamina D podrían estar relacionados con la supervivencia en el cáncer. La supervivencia tras un cáncer de ovario es baja, pero su relación con la vitamina D pocas veces se ha evaluado.

**OBJETIVO:** Evaluamos la relación entre 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] plasmática, un marcador del estado de la vitamina D, y supervivencia en cáncer de ovario.

**DISEÑO:** Las participantes eran mujeres con cáncer ovárico invasivo diagnosticadas entre 2002 y 2005 que participaban en el Australian Ovarian Cancer Study. Se recogieron muestras de suero al diagnóstico (n = 670) o tras completar el tratamiento inicial y antes de recurrencias (n = 336) para medición de 25(OH)D. Los datos sociodemográficos, dietéticos y de estilo de vida se obtuvieron de cuestionarios auto-cumplimentados al reclutamiento, y los datos clínicos y de supervivencia de informes médicos, complementados con enlaces al Australian National Death Index (octubre de 2011). Se utilizaron modelos de regresión de Cox para valorar riesgos e intervalos de confianza de la asociación entre 25 (OH)D circulante y supervivencia.

**RESULTADOS:** En conjunto, el 59% de las mujeres murieron durante el seguimiento, con un 95% de defunciones debidas al cáncer de ovario. Las concen-

traciones de 25(OH)D circulante (media: 44 nmol/L) se relacionaron de forma significativa con la edad, estado de residencia, estación en que se realizó la extracción sanguínea e índice de masa corporal, pero no con la histología tumoral, estadio o graduación, o comorbilidad. Concentraciones mayores de 25(OH)D al diagnóstico se asociaron significativamente con supervivencias mayores (HR ajustada: 0,93; IC95%: 0,88, 0,99 por 10 nmol/L), no se encontró una relación significativa con la supervivencia libre de enfermedad o con los niveles de 25(OH)D tras el tratamiento inicial.

**CONCLUSIONES:** En nuestra cohorte, concentraciones mayores de 25(OH)D en el momento del diagnóstico estuvieron asociadas a supervivencias más prolongadas en mujeres con cáncer de ovario. Si se confirmara en otros estudios, sugeriría que el estatus de la vitamina D al diagnóstico podría ser un factor pronóstico independiente. Por otra parte, si la asociación encontrada fuera causal, mejorando los niveles de vitamina D se podría mejorar la supervivencia en casos de cáncer de ovario.

## 10. Ensayo clínico doble ciego, randomizado con placebo de suplemento en bolo de vitamina D3 en adultos con asma (ViDiAs).

Martineau AR, MacLaughlin BD, Hooper RL, Barnes NC, Jolliffe DA, Greiller CL, Kilpin K, McLaughlin D, Fletcher G, Mein CA, Hoti M, Walton R, Grigg J, Timms PM, Rajakulasingam RK, Bhowmik A, Rowe M, Venton TR, Choudhury AB, Simcock DE, Sadique Z, Monteiro WR, Corrigan CJ, Hawrylowicz CM, Griffiths CJ.

*Thorax. 2015;70(5):451-7*

**FUNDAMENTO:** Las exacerbaciones asmáticas habitualmente están desencadenadas por infecciones víricas respiratorias altas (IVRs). El déficit de vitamina D se relaciona con susceptibilidad a las IVR en pacientes asmáticos. Carecemos de ensayos de vitamina D y adultos asmáticos que presenten como resultado primario la incidencia de exacerbaciones e IVR.

**OBJETIVO:** Llevar a cabo un ensayo randomizado de suplementos de vitamina D3 para la prevención de exacerbaciones asmáticas e IVR (resultados co-primarios).

**MÉDIDAS Y MÉTODOS:** Se seleccionaron 250 adultos con asma en Londres, para recibir cada dos meses durante 1 año (6 dosis) una dosis oral de 3 mg de vitamina D3 (n=125) o placebo (n=125). Como resultados secundarios se seleccionaron puntuaciones del test de control del asma y del Cuestionario St George, fracción exhalada de óxido nítrico y concentraciones de marcadores de inflamación en esputo inducido. Se crearon subgrupos para determinar si los efectos de los suplementos se modificaban por el nivel basal de vitamina D o por el polimorfismo genotípico de 34 nucleótidos de 11 genes relacionados con la vitamina D.

**RESULTADOS PRINCIPALES:** 206/250 participantes (82%) presentaron déficit de vitamina D al inicio. La vitamina D3 no influyó en el momento de la aparición de la primera exacerbación grave (cocientes de riesgo ajustado 1,02, IC95% 0,69 a 1,53, p=0,91) o en la primera IVR (cociente de riesgo ajustado 0,87, IC95% 0,64 a 1,16, p=0,34). No se observó ningún efecto clínicamente importante de la vitamina D3 sobre los resultados secundarios antes mencionados. La influencia de la vitamina D3 sobre los resultados co-primarios no se modificó por el estatus basal de la vitamina D o el genotipo.

**CONCLUSIONES:** Los suplementos de vitamina D3 en bolo no tienen influencia sobre el momento de la exacerbación o de la IVR en una población de adultos con asma con una alta prevalencia de déficit basal de vitamina D.

## 11. Efectos de la vitamina D sobre la presión sanguínea y los factores de riesgo cardiovascular: un ensayo clínico randomizado.

Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Gröbler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, Treiber G, Drechsler C, Ó Hartaigh B, Obermayer-Pietsch B, Schwetz V, Aberer F, Mader J, Scharnagl H, Meinitzer A, Lerchbaum E, Dekker JM, Zittermann A, März W, Tomaschitz A.

*Hypertension. 2015; 65(6):1195-201.*

El déficit de vitamina D es un factor de riesgo de hipertensión arterial, pero los ensayos clínicos muestran de forma poco clara los efectos de los suplementos de vitamina D sobre la presión sanguínea. Nos propusimos evaluar si los suplementos de vitamina D afectan a los valores de la monitorización ambu-

latoria de la tensión arterial durante 24 horas y a los factores de riesgo cardiovascular. El Styrian Vitamin D Hipertension Trial es un estudio unicéntrico, doble ciego, controlado con placebo llevado a cabo desde junio de 2011 hasta agosto de 2014 en la clínica de endocrinología del Medical University de Graz, Austria. Seleccionamos 200 participantes con hipertensión arterial y niveles de 25-hidroxivitamina D menores de 30 ng/ml. Los participantes se randomizaron para recibir 2800 UI de vitamina D3 por día en forma de cápsulas oleosas (n=100) o placebo (n=100) durante 8 semanas. La principal medida de resultado fue la presión arterial sistólica durante 24 horas. Medidas de resultado secundarias fueron presión diastólica durante 24 horas, péptido natriurético N-terminal-pro-B, intervalo QTc, renina, aldosterona, excreción urinaria de albúmina en 24 horas, modelo de homeostasis de resistencia insulínica, triglicéridos, colesterol-HDL y velocidad de onda de pulso. Completaron el estudio un total de 188 participantes [media (SD) de edad, 60.1 (11.3) años; 47% mujeres; 25-hidroxivitamina D 21,2 (5,6) ng/ml]. El efecto medio del tratamiento (Intervalo de confianza del 95%) sobre la tensión arterial sistólica 24 horas fue -0,4 (-2.8 a 1.9) mm Hg (P=0.712). Los triglicéridos aumentaron significativamente [cambio medio (intervalo de confianza 95%) 17 (1-33) mg/dL; P=0.013], pero no se observaron más efectos sobre los resultados secundarios. La suplementación en pacientes hipertensos con baja 25-hidroxivitamina D no tiene efectos significativos sobre la tensión arterial ni sobre varios factores de riesgo, pero estaba asociada con un aumento significativo de los triglicéridos.

## 12. Ejercicio y vitamina D en la prevención de caídas en ancianas: un ensayo clínico randomizado.

Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Kannus P, Tokola K, Lamberg-Allardt C, Sievänen H.

*JAMA Intern Med.* 2015;175(5):703-11.

**IMPORTANCIA:** Mientras que los suplementos de vitamina D y el ejercicio se recomiendan para la prevención de caídas en ancianos, los resultados de estos dos factores son contradictorios.

**OBJETIVO:** Determinar la efectividad del ejercicio y los suplementos de vitamina D para reducir las caídas en ancianas.

**DISEÑO, ESCENARIO Y PARTICIPANTES:** Ensayo a 2 años randomizado, doble ciego, controlado con placebo de vitamina D y ejercicio entre abril de 2010 y marzo de 2013 en Tampere, Finlandia. Las participantes fueron 409 mujeres no institucionalizadas de 70 a 80 años de edad. El principal criterio de inclusión fue al menos 1 caída durante el año anterior, no toma de suplementos de vitamina D y no contraindicación para el ejercicio.

**INTERVENCIONES:** Cuatro grupos de estudio, incluyendo placebo sin ejercicio, vitamina D (800 UI/d) sin ejercicio, placebo y ejercicio, y vitamina D (800 UI/d) y ejercicio.

**PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDICIONES:** El resultado principal fue la comunicación mensual de caídas, de caídas con daño; el número de personas con caídas y con caídas con daño corporal se consideraron como resultados secundarios. Además se cuantificó la densidad mineral ósea, la función física (fuerza, balance y movilidad musculares) y el metabolismo de la vitamina D.

**RESULTADOS:** El análisis por intención de tratar mostró que ni la vitamina D ni el ejercicio redujeron las caídas. Las frecuencias de caídas por 100 personas-año fueron 118,2, 132,1, 120,7 y 113,1 en los grupos placebo sin ejercicio, vitamina D sin ejercicio, placebo y ejercicio, y vitamina D y ejercicio, respectivamente; por otra parte las frecuencias de caídas con daño fueron 13,2, 12,9, 6,5 y 5,0, respectivamente. Los cocientes de riesgo instantáneo para personas con caídas con daño fueron significativamente menores entre aquellos con ejercicio y vitamina D (0,38; IC95% 0,17-0,83) y sin vitamina D (0,47; IC95% 0,23-0,99). La vitamina D mantuvo la densidad mineral ósea en cuello femoral y aumentó la densidad trabecular tibial ligeramente. Sin embargo, sólo el ejercicio mejoró el balance y la fuerza muscular. La vitamina D no aumentó los efectos del ejercicio sobre la función física.

**CONCLUSIONES Y RELEVANCIA:** La frecuencia de caídas con daño y de personas con caídas que provocan daño fue casi la mitad con el entrenamiento de la fuerza y balance musculares en ancianas que viven en su domicilio, aunque ni el ejercicio ni la vitamina D afectaron a la frecuencia de caídas. El ejercicio mejora la función física. Se necesitan más estudios para determinar el papel de la vitamina D en el incremento de la fuerza, balance y movilidad.

### 13. Eficacia de altas dosis de vitamina D en asma en niños: una revisión sistemática y metaanálisis.

Pojsupap S, Iliriani K, Sampaio TZ, O'Hearn K, Kovesi T, Menon K, McNally JD.

*J Asthma*. 2015;52(4):382-90.

**CONTEXTO:** Estudios observacionales han sugerido la relación entre niveles de vitamina D y asma. El beneficio de los suplementos de vitamina D sobre la función pulmonar, los síntomas y exacerbaciones no está bien establecido.

**OBJETIVO:** Revisión sistemática de ensayos en pediatría que investiguen el papel de la vitamina D con resultados respiratorios en el asma.

**FUENTE DE DATOS:** Se buscó en MEDLINE, EMBASE y CENTRAL hasta enero de 2014. No restricción de fecha o idioma.

**SELECCIÓN DE ESTUDIOS:** Se incluyeron, revisaron y seleccionaron, de forma independiente por dos autores, ensayos clínicos con resultados respiratorios relacionados con el asma tras la administración de vitamina D a dosis igual o mayor de 500 UI.

**EXTRACCIÓN DE DATOS:** Dos revisores recogieron y verificaron los datos previamente seleccionados.

**RESULTADOS:** Identificamos cinco estudios que cumplían los criterios de selección y valoramos sus datos finales. La mediana del tamaño del ensayo era 48 participantes (rango 17-430) y el promedio de la dosis diaria de colesteciferol fue de 500 a 2.000 UI/día. En conjunto, la calidad metodológica de los estudios fue alta, pero se evidenció alguna heterogeneidad en la población y en el régimen de dosificación de la vitamina D. El metaanálisis sugirió una reducción estadísticamente significativa (RR 0,41, IC95% 0,27-0,63) de las exacerbaciones asmáticas con los suplementos de vitamina D.

**LIMITACIONES:** A causa de la variabilidad en la selección de resultados y a la pérdida de datos, no fue posible evaluar en el metaanálisis las puntuaciones de función pulmonar y de síntomas de asma. Los efectos adversos relacionados con la vitamina D no se consideraron en cuatro de los cinco estudios.

**CONCLUSIONES:** La evidencia de esta revisión sistemática sugiere que dosis altas de vitamina D pueden

prevenir las exacerbaciones asmáticas. Esto debería confirmarse con ensayos clínicos randomizados.

### 14. Asociación inversa tipo curva J entre 25-hidroxivitamina D sérica y mortalidad por enfermedad cardiovascular: El CopD Study.

Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Tjønneland A, Olsen A, Halkjær J, Lind B, Heegaard AM, Schwarz P.

*J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2339-46.

**CONTEXTO:** La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo occidental, pero la asociación entre los niveles de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular no está aclarado.

**OBJETIVO:** El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre mortalidad cardiovascular, por accidente cerebrovascular (ACV) e infarto agudo de miocardio y niveles plasmáticos de 25(OH)D.

**DISEÑO:** Se trataba de una cohorte observacional, el Copenhagen vitamin D study, con datos de un laboratorio en Copenhague, Dinamarca. El seguimiento fue de 2004 a 2011.

**ESCENARIO:** La 25(OH)D plasmática se analizó en 247.574 personas de atención primaria en Copenhague.

**PARTICIPANTES:** El examen de la asociación de la 25(OH)D y la mortalidad cardiovascular, por ACV o por infarto agudo de miocardio se llevó a cabo en 161.428 mujeres y 86.146 hombres.

**PRINCIPALES MEDIDAS DE RESULTADOS:** Para analizar los cocientes de riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular, ACV e infarto agudo de miocardio se utilizó un análisis multivariante tipo regresión de Cox.

**RESULTADOS:** De los 247.574 participantes, un total de 16.645 murieron en los subsiguientes 0-7 años. Un total de 5.454 murieron por enfermedad cardiovascular, incluyendo 1.574 por ACV y 702 por infarto agudo de miocardio. El nivel de 25(OH)D de 70 nmol/L se asoció con el menor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular. Comparado con este



nivel, el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular fue de 2,0 (IC95% 1,8-2,1) con el valor menor ( $\approx 12\text{nmol/L}$ ), con un mayor riesgo en hombres [2,5 (IC95% 2,2-2,9)] que en mujeres [1,7 (IC95% 1,5-1,9)]. En el extremo más alto ( $\approx 125\text{ nmo/l}$ ) el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular fue 1,3 (IC95% 1,2-1,4), con un riesgo similar entre hombres y mujeres. Los resultados fueron similares en los subgrupos de ACV y de infarto agudo.

**CONCLUSIONES:** En este amplio estudio observacional, los niveles bajos y elevados de 25(OH)D se asociaron con mortalidad por enfermedad cardiovascular, ACV e infarto agudo de miocardio de forma no lineal, sino como una curva J, entre los mayores riesgos y los menores niveles. De nuestros datos no se puede inferir si los hallazgos son causales o no. Serían necesarios ensayos clínicos que incluyan información de los efectos de niveles de 25(OH)D superiores a 100 nmol/L.

## 15. Asociación entre fragilidad y propéptido N-terminal de procolágeno tipo I y 25-hidroxivitamina D séricos en ancianas españolas: The Toledo Study for Healthy Aging.

Alvarez-Ríos AI, Guerrero JM, García-García FJ, Rodríguez-Mañas L, Medrano-Campillo P, de la Torre Lanza MA, Alvarez-Sánchez N, Carrillo-Vico A.  
*Exp Gerontol.* 2015; 69:79-84.

Los ancianos frágiles tienen un alto riesgo de fracturas y caídas que aumentan la frecuencia de ingresos y mortalidad. Los marcadores óseos se han relacionado tanto con el envejecimiento como con las fracturas. Sin embargo, no se ha comunicado una relación potencial entre marcadores séricos óseos como el propéptido N-terminal de procolágeno tipo I (PINP), el telopéptido C-terminal de colágeno tipo I ( $\beta$ -CTX) y la hormona paratiroidea y fragilidad en ancianas. Este estudio pretendía examinar la asociación entre marcadores de metabolismo óseo y fragilidad en ancianas españolas mediante un estudio descriptivo transversal basado en una cohorte del Toledo Study for Healthy Aging (TSHA). Los niveles séricos de PINP,  $\beta$ -CTX, PTH y 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] se valoraron en 592 personas (edad media de 74 años) consideradas prefrágiles o frágiles. Las personas frágiles tuvieron significativos

mayores niveles de PINP,  $\beta$ -CTX y PTH y menor producción de 25(OH)D. Tras ajustar por factores de confusión, persistieron asociados a fragilidad altos niveles de PINP (definido por el cuartil superior) y bajos niveles de 25(OH)D (cuartil inferior) [OR para PINP: 2,19 (IC95% 1,15-4,18;  $p=0,017$ ); OR para 25(OH)D: 1,65 (IC95% 1,02-2,67;  $p=0,042$ )]. Las mujeres con niveles elevados de PINP y bajos de 25(OH)D presentaron un riesgo de fragilidad 5,85 veces superior (IC95% 1,64-20,93;  $p=0,007$ ). La principal contribución de este estudio es la novedosa descripción del PINP y de la 25(OH)D como potenciales biomarcadores de fragilidad y como objetivos para las intervenciones.

## 16. No efectos beneficiosos de los suplementos de vitamina D sobre la función muscular o la calidad de vida en hiperparatiroidismo primario: resultados de un ensayo clínico randomizado.

Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, Christiansen P.  
*Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):609-17.

**CONTEXTO:** El deterioro de la función y la fuerza muscular en pacientes con hiperparatiroidismo primario (PHPT) pocas veces se ha consignado, aunque el declive de la función muscular puede incrementar el riesgo de fracturas.

**OBJETIVO:** Pretendimos valorar los cambios en la fuerza muscular, función muscular, estabilidad postural, calidad de vida (QoL) y bienestar durante el tratamiento con vitamina D o placebo antes y después de la paratiroidectomía (PTX) en pacientes con PHPT.

**DISEÑO:** Ensayo clínico randomizado con placebo.

**PACIENTES:** Incluimos 46 pacientes con PHPT, edad media 58 (rango 29-77) años y 35 (76%) eran mujeres.

**INTERVENCIONES:** Tratamiento diario con 70  $\mu\text{g}$  (2800 UI) de vitamina D o placebo durante 52 semanas. El tratamiento se administró 26 semanas antes de la PTX y se continuó 26 semanas tras la PTX.

**PRINCIPALES MEDIDAS DE RESULTADOS:** Cambios en QoL y mediciones de fuerza y función muscular.

**RESULTADOS:** Preoperatoriamente, la 25 hidroxivitamina D aumentó significativamente (50-94 nmol/l) comparado con placebo (57-52 nmol/l). No constatamos ningún efecto beneficioso de los suplementos de vitamina D comparado con placebo respecto al bienestar, QoL, estabilidad postural, fuerza o función muscular. En todos los pacientes detectamos marcadores de mejoría en QoL, bienestar ( $P < 0,01$ ), fuerza muscular en la flexión y extensión de la rodilla ( $P < 0,001$ ), y en los test de función muscular ( $P < 0,01$ ), después de la cirugía curativa. La estabilidad postural mejoró durante la posición de pie con los ojos cerrados ( $P < 0,05$ ), pero disminuyó con los ojos abiertos ( $P < 0,05$ ).

**CONCLUSIONES:** Los pacientes con PHPT y niveles de 25(OH)D alrededor de 50 nmol/l no se benefician de los suplementos de vitamina D con respecto a la fuerza muscular, función muscular, estabilidad postural, bienestar o QoL. Independientemente de los niveles preoperatorios de 25(OH)D, la PTX mejora estos parámetros.

## 17. Efectos de los suplementos de vitamina D en la permeabilidad intestinal, catelicidina y marcadores de enfermedad en la Enfermedad de Crohn: resultados de un ensayo clínico randomizado doble ciego.

Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, Ghosh S, McNamara D, Bennett K, Meddings J, O'Sullivan M.

*United European Gastroenterol J. 2015; 3(3):294-302.*

**ANTECEDENTES:** Los suplementos de vitamina D (vitD) pueden prolongar la remisión en la enfermedad de Crohn (CD), sin embargo la eficacia clínica y los mecanismos no están aclarados.

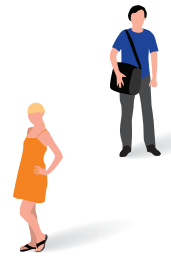
**OBJETIVO:** Determinar cambios en la permeabilidad intestinal (IP), concentraciones de péptido antimicrobiano (AMP) y marcadores de enfermedad en CD, en respuesta a suplementos de vitD.

**MÉTODOS:** En un ensayo randomizado doble ciego, asignamos 27 pacientes con CD en remisión a 2.000 UI/día de vitD o a placebo durante 3 meses. Determinamos IP, catelicidina plasmática (LL-37 en ng/mL) y beta-defensina-2 humana (hBD2 en pg/mL), actividad de la enfermedad (Crohn's Disease Activity Index -CDAI-), proteína C reactiva (CRP en mg/L), calprotectina fecal ( $\mu\text{g/g}$ ), calidad de vida (QoL) y 25-hidroxivitamina D [25(OH)D en nmol/L] a los 0 y a los 3 meses.

**RESULTADOS:** A los 3 meses, las concentraciones de 25(OH)D fueron significativamente mayores en aquellos que habían sido tratados ( $p < 0,001$ ). El análisis intragrupo mostró aumento de las concentraciones de LL-37 ( $p = 0,05$ ) y mantenimiento de las medidas de IP en el grupo tratado. Por contra, en el grupo placebo, la permeabilidad del intestino delgado ( $p = 0,018$ ) y gastroduodenal ( $p = 0,03$ ) aumentaron desde el inicio. A los 3 meses, los pacientes con 25(OH)D  $> 75$  nmol/L tuvieron CPR significativamente menores ( $p = 0,019$ ), mayores QoL ( $p = 0,037$ ), mayores concentraciones de LL-37 ( $p < 0,001$ ) y menores puntuaciones CDAI no significativas ( $p = 0,082$ ) cuando se compararon con niveles  $< 75$  nmol/L.

**CONCLUSIÓN:** A corto plazo, el tratamiento con 2.000 UI/día de vitD aumenta significativamente los niveles de 25(OH)D en pacientes con CD en remisión y se asoció con aumento de las concentraciones de LL-37 y mantenimiento de IP. El alcanzar niveles de 25(OH)D  $> 75$  nmol/L se acompañó de mayores niveles circulantes de LL-37, mayores puntuaciones en QoL y mayor reducción de CPR.

La vitamina D siempre



PRONTO  
MÁS CÓMODA  
QUE NUNCA

La vitamina D todos

**HIDROFEROL<sup>®</sup>**

CALCIFEDIOL/25-OH-D3



 **FAES FARMA**

HIDR121565002116



**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** Via 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 deberán 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 deberán 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 diuréticos, 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-hidroxilasa 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 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-dehidrocolesterol, 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 disminuyen 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 antianginoso, 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 calcitriol 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:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia. **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 hepatobilarios:** Con niveles altos de calcio 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](http://www.notificaram.es). **4.9 Sobredosis. Síntomas:** La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos 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, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, 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: Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, 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 graves 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: D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y D<sub>3</sub> (colecalciferol). La vitamina D<sub>3</sub> se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D<sub>3</sub> 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 destinatarios (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.** Triglicéridos de cadena media. 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 Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 10 ampollas de vidrio topacio de 1,5 ml con sistema de apertura O.P.C. y cilindro de polietileno para facilitar la apertura de las mismas. **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.** Octubre/2015. La información detallada en este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol ampollas solución oral 1,5 ml: 8,72 Euros (PVP); 9,07 Euros (PVP IVA).