

VITAMINA

NEWSLETTER

#04 AÑO 02
JUNIO
2016



D

1. Relación de las concentraciones en circulación materna de 25-hidroxivitamina D3 con resultados en embarazo y en el nacimiento.

Rodríguez A, García-Esteban R, Basterretxea M, Lertxundi A, Rodríguez-Bernal C, Iñiguez C, et al.
BJOG. 2015; 122:1695-704.

OBJETIVO: Investigar la asociación entre concentraciones de 25-hidroxivitamina D3 [25(OH)D3] en sangre materna y los resultados del embarazo y el nacimiento.

DISEÑO: Estudio prospectivo de cohortes.

ESCENARIO: Cuatro áreas geográficas de España, 2003-2008.

POBLACIÓN: 2383 pares de madre-niño participantes en el INfancia y Medio Ambiente (INMA) Project.

MÉTODOS: Las concentraciones maternas de 25(OH)D3 se midieron en el embarazo [media (SD) 13,5 (2,2) semanas de gestación]. Valoramos las asociaciones de concentraciones maternas de 25(OH)D3 con resultados en embarazo y nacimiento.

PRINCIPALES MEDIDAS DE RESULTADOS: Diabetes mellitus gestacional (GDM), nacimiento pretérmino, ce-

sárea, alteración del crecimiento fetal (FRG) y pequeño para la edad gestacional (SGA), resultados antropométricos al nacimiento que incluían peso, longitud y perímetro cefálico (HC).

RESULTADOS: En conjunto, 31,8% y 19,7% de las mujeres tuvieron insuficiente vitamina D [25(OH)D3 20-29,9 ng/ml] y deficiente [25(OH)D3 < 20 ng/ml], respectivamente. Después de ajustar, no hubo asociación entre las concentraciones maternas de 25(OH)D3 y el riesgo de GDM o de nacimiento pretérmino. Las mujeres con suficiente vitamina D [25(OH)D3 > 30 ng/ml] presentaron una disminución del riesgo de cesárea, comparadas con las mujeres con deficiencia de vitamina D [riesgo relativo (RR) = 0,60, IC95% 0,37-0,97]. La descendencia de madres con mayores concentraciones de 25(OH)D3 tendieron a presentar menor HC [coeficiente (SE) para el doble de la concentración de 25(OH)D3, -0,10 (0,05), P=0,038]. No se encontraron asociaciones significativas con los resultados al nacimiento.

CONCLUSIÓN: Este estudio no encuentra ninguna evidencia de una asociación entre los niveles de vitamina D en embarazadas y GDM, nacimiento pretérmino, FGR, SGA ni resultados antropométricos al nacimiento. Los resultados sugieren que las concentraciones de vitamina D suficientes [25(OH)D3 > 30 ng/ml] en embarazadas podría reducir el riesgo de cesáreas.

© 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:

Drecs



2. Efectividad y persistencia del tratamiento antiparatiroideo en pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo secundario.

de Francisco AL, Gillespie IA, Gioni I, Floege J, Kronenberg F, Marcelli D, et al.

Nefrologia. 2016; 36:164-75.

ANTECEDENTES: El inicio y la discontinuación del tratamiento antiparatiroideo son decisiones importantes en los pacientes en hemodiálisis (HD) crónica, en los que la cantidad de fármacos, a menudo, es excesiva. Este estudio se puso en marcha para describir los cambios en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (sHPT) en los pacientes en HD.

MÉTODOS: Estudio de cohortes observacional retrospectivo de pacientes europeos en HD con sHPT a quienes se les había prescrito calcitriol o alfacalcidol (alfa calcitriol), paricalcitol o cinacalcet.

RESULTADOS: Se incluyó en el análisis a pacientes naïve para tratamiento prescrito con calcitriol (N=2.259), paricalcitol (N=1.689) y cinacalcet (N=1.245). Los niveles séricos de hormona paratiroidea integral (iPTH) disminuyeron tras el inicio de todos los tipos de tratamiento; los niveles séricos de calcio y fosfato aumentaron en respuesta a la activación de la vitamina D, pero disminuyeron con cinacalcet. Aproximadamente un tercio de pacientes con alfa calcitriol y paricalcitol, pero menos de un cuarto con cinacalcet interrumpieron el tratamiento. Aunque los tres grupos tuvieron controles similares de iPTH en el momento de la interrupción del tratamiento, difirieron en los niveles de calcio y fosfato. Tras la interrupción la evolución de los parámetros analíticos fue diferente según la modalidad de tratamiento: mientras que la iPTH aumentó en los tres tipos de tratamiento, el calcio y el fosfato disminuyeron en los pacientes que habían sido tratados con alfa calcitriol y paricalcitol en el momento de la interrupción, y aumentaron en los que habían sido tratados con cinacalcet.

CONCLUSIONES: En la práctica clínica diaria el alcanzar y mantener los controles biomédicos recomendados en sHPT parece más fácil de conseguir con cinacalcet que con compuestos de vitamina D activada.

3. Antibióticos humanos modulados por calcitriol : Nuevos aspectos fisiopatológicos de la vitamina D.

Amado CA, García-Unzueta MT, Fariñas MD, Amado JA.

Endocrinol Nutr. 2016; 63:87-94.

El calcitriol ha sido considerado durante años exclusivamente como una hormona reguladora del metabolismo fosfocálcico, pero últimamente se ha demostrado que numerosas células implicadas en la inmunidad innata (epitelios de barrera, monocitos/macrófagos, etc.) son capaces de reconocer determinadas moléculas repetitivas características de diversos gérmenes patógenos mediante receptores de membrana o intranucleares. La activación de estos receptores induce la síntesis de la 1 α -hidroxilasa, con lo que dichas células son capaces de sintetizar calcitriol a partir de la 25 hidroxivitamina D circulante. El calcitriol, a través del receptor la vitamina D, modula la expresión de determinados péptidos antimicrobianos, como la catelicidina, la β 2-defensina o la hepcidina. Estos péptidos representan un mecanismo versátil de la lucha antibacteriana innata y su producción se ve alterada en la hipovitaminosis D. Se realiza un análisis de la literatura sobre sus mecanismos de secreción, las concentraciones en diversos líquidos orgánicos, y los mecanismos de acción y su relación con la vitamina D.

4. La importancia de la vitamina D en la patología del metabolismo óseo en enfermedades inflamatorias intestinales.

Krela-Kaźmierczak I, Szymczak A, Łykowska-Szuber L, Eder P, Stawczyk-Eder K, Klimczak K, et al.

Arch Med Sci. 2015; 11:1028-32.

Los factores etiológicos de las alteraciones del metabolismo óseo en enfermedades inflamatorias intestinales han sido el objeto de interés de muchos estudios. Una de las cuestiones que a menudo se pone de manifiesto es la deficiencia de vitamina D. El calcitriol actúa en las células, tejidos y órganos a través del receptor de vitamina D. El resultado de esta actuación es el efecto multi-direccional de la vitamina D. Las causas del déficit de vitamina D son: poca exposición a la luz solar, dieta inadecuada, lesiones inflamatorias en la mucosa intestinal y resecciones

gastrointestinales. Todos ellos conducen no sólo a la osteomalacia, sino también a la osteoporosis. El efecto de la vitamina D por sí misma en el curso de la enfermedad puede ser relevante, a través de la modulación de los mecanismos inflamatorios. Se hace necesario resaltar el papel de la vitamina D en la patología ósea en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y, de este modo, poner en marcha medidas para prevenir y tratar estas alteraciones mediante suplementos de vitamina D.

5. Los suplementos de vitamina D disminuyen la biodisponibilidad de TGF-β1 en PCOS: un ensayo clínico randomizado.

Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Julka N, Bhatt D, Kalgi B, et al.
J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:4307-14.

CONTEXTO: Existe un aumento anormal de la biodisponibilidad de TGF-β1 en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (PCOS), que podría jugar un papel en la fisiopatología de este síndrome. Los suplementos de vitamina D (VD) mejoran varias manifestaciones clínicas del PCOS y disminuyen los niveles de TGF-β1 en algunas enfermedades, incluyendo la mielofibrosis.

OBJETIVO: El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de los suplementos de VD sobre la biodisponibilidad de TGF-β1 en mujeres con déficit de VD con PCOS y valorar si los cambios en los niveles de TGF-β1/endoglina soluble (sENG) se correlacionan con una mejoría en las manifestaciones clínicas del PCOS.

DISEÑO: Ensayo clínico prospectivo, randomizado.

MARCO: El estudio se llevó a cabo en un centro médico académico.

PARTICIPANTES: Se seleccionaron, entre octubre de 2014 y junio de 2015, 68 mujeres con déficit de VD con PCOS que no estaban embarazadas o tomando ningún tratamiento hormonal.

INTERVENCIONES: 45 mujeres recibieron 50.000 UI de VD oral y 23 mujeres recibieron placebo oral semanalmente durante 8 semanas.

MEDIDAS PRINCIPALES: Se midió en suero TGF-β1, sENG, perfil lipídico, testosterona, dihidroepiandrosterona

y resistencia a la insulina. Los parámetros clínicos se valoraron antes y dos meses tras el tratamiento.

RESULTADOS: Los niveles de VD aumentaron significativamente y se normalizaron tras los suplementos de VD ($16,3 \pm 0,9$ [SEM] a $43,2 \pm 2,4$ ng/mL; $P < 0,01$), mientras que no hubo cambios significativos con el placebo. Tras los suplementos de VD hubo una disminución significativa en los siguientes: el intervalo entre los periodos menstruales (80 ± 9 a 60 ± 6 d; $P = 0,04$), Ferriman-Gallwey score ($9,8 \pm 1,5$ a $8,1 \pm 1,5$; $P < 0,01$), triglicéridos (138 ± 22 a 117 ± 20 mg/dL; $P = 0,03$), y la razón TGF-β1 y sENG ($6,7 \pm 0,4$ a $5,9 \pm 0,4$; $P = 0,04$). Además el incremento de la razón TGF-β1 y sENG se correlacionó positivamente con el incremento de triglicéridos ($r = 0,59$; $P = 0,03$).

CONCLUSIONES: Los suplementos de VD en mujeres con déficit de VD con PCOS disminuyó significativamente la biodisponibilidad de TGF-β1, lo que se correlaciona con una mejoría de algunos parámetros clínicos alterados que se asocian al PCOS. Este es un nuevo mecanismo que podría explicar el efecto beneficioso de la VD en mujeres con PCOS. Estos hallazgos pueden apoyar nuevas modalidades de tratamiento para PCOS, así como el desarrollo de drogas anti-TGF-β1.

6. Un ensayo con calcio y vitamina D para la prevención de adenomas colorrectales.

Baron JA, Barry EL, Mott LA, Rees JR, Sandler RS, Snover DC, et al.
N Engl J Med. 2015; 373:1519-30.

ANTECEDENTES: Datos epidemiológicos y clínicos sugieren que mayores aportes y niveles séricos de vitamina D y mayores aportes de calcio reducen el riesgo de neoplasia colorrectal. Para profundizar en el estudio del potencial quimiopreventivo de estos nutrientes pusimos en marcha un ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo de suplementos de vitamina D, calcio o ambos para la prevención de adenomas colorrectales.

MÉTODOS: Reclutamos pacientes recientemente diagnosticados de adenomas y sin pólipos colorrectales remanentes tras la colonoscopia completa. Asignamos de forma randomizada 2259 pacientes para recibir diariamente vitamina D3 (1.000 UI), carbonato cálcico (1.200 mg), ambos o nada, en un diseño factorial 2x2. Las mujeres podían elegir recibir calcio más vitamina D o placebo

de forma aleatoria. El seguimiento mediante colonoscopia se acordó a los 3-5 años tras el examen basal. El principal resultado fue el diagnóstico de adenomas en el periodo de estudio.

RESULTADOS: Los participantes que habían recibido vitamina D incrementaron los niveles séricos en 7,83 ng/ml en relación con los que recibieron placebo. En conjunto, el 43% de los participantes tuvo 1 ó más adenomas durante el seguimiento. Las razones ajustadas de riesgo para adenomas recurrentes fueron 0,99 (IC95% 0,89-1,09) con vitamina D frente a no vitamina D, 0,95 (IC95% 0,85-1,06) con calcio frente a no calcio y 0,93 (IC95% 0,80-1,08) con ambas sustancias frente a ninguna. Los hallazgos para adenomas avanzados fueron similares. Hubo pocos efectos adversos importantes.

CONCLUSIONES: Los suplementos diarios de vitamina D3 (1.000 UI), calcio (1.200 mg) o ambos después de la extirpación de adenomas colorrectales no redujo de forma significativa la recurrencia de adenomas colorrectales a lo largo de un periodo de 3 a 5 años.

7. Conexión entre el estado de la vitamina D y la rinosinusitis aguda: resultados del United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006.

Khalid AN, Ladha KS, Luong AU, Quraishi SA.
Medicine (Baltimore) 2015; 94:e1447

Aunque el estatus de la vitamina D puede ser un factor de riesgo modificable de enfermedades respiratorias, existen datos limitados sobre su papel en las infecciones sinusales. Nuestro objetivo fue investigar la relación de los niveles de la 25-hidroxivitamina D (25OHD) con la rinosinusitis aguda (ARS) en una amplia muestra representativa de personas no institucionalizadas de Estados Unidos. En este estudio transversal de mayores de 17 años del National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006, empleamos un análisis de regresión multivariante para investigar la asociación de los niveles de 25OHD con la ARS, ajustando por datos de estación, demográficos (edad, sexo, raza, pobreza, ingresos) y clínicos (tabaquismo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus y neutropenia). Se incluyeron 3.921 personas en el análisis. El nivel medio de 25OHD fue 22 ng/ml (rango intercuartilar 16-28 ng/ml). En conjunto, el

15,8% (IC95% 14,4-17,7) de los participantes comunicó ARS en las 24 horas previas a su inclusión en el estudio. Después de ajustar por datos de estación, demográficos y clínicos, los niveles de 25OHD estaban relacionados con la ARS (odds ratio 0,88, IC95% 0,78-0,99 ng/ml). Cuando los niveles de vitamina D se dicotomizaron, valores de 25OHD <20 ng/ml se asociaron un 33% más con ARS (odds ratio 1,33, IC95% 1,03-1,72), comparados con niveles >20 ng/ml. Nuestros análisis sugieren que los niveles de 25OHD están inversamente relacionados con la ARS. Deberían llevarse a cabo ensayos clínicos controlados para determinar el efecto de los niveles óptimos de vitamina D sobre el riesgo de infecciones sinusales.

8. Relación prospectiva entre niveles de vitamina D, polimorfismo genético relacionado con la vitamina D y riesgo de cánceres relacionados con el tabaco.

Deschasaux M, Souberbielle JC, Latino-Martel P, Sutton A, Charnaux N, Druesne-Pecollo N, et al.
Am J Clin Nutr. 2015; 102:1207-15.

ANTECEDENTES: La evidencia experimental sugiere que la vitamina D podría ser un factor protector sobre los cánceres relacionados con el tabaco a través de la inhibición de la formación de cancerígenos inducidos por el tabaco. Que nosotros conozcamos, sólo un estudio epidemiológico previo ha investigado la relación entre estatus de la vitamina D y el riesgo de cáncer relacionado con el tabaco y ningún estudio se ha centrado en el polimorfismo genético relacionado con la vitamina D.

OBJETIVO: Nuestro objetivo fue estudiar de forma prospectiva la asociación entre concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], polimorfismo genético relacionado con la vitamina D y riesgo de cánceres relacionados con el tabaco.

DISEÑO: Se identificaron 209 cánceres relacionados con el tabaco de la cohorte SU.VI.MAX (Supplementation in Vitamins et Minéraux Antioxydants) (1994-2007) y se emparejaron con 418 controles como parte de un estudio caso-control anidado. Los cánceres relacionados con el tabaco (por ejemplo, cánceres en los que el tabaco es uno de los factores de riesgo) incluían varios tipos de cáncer en los sistemas respiratorio, digestivo, reproductor y urinario. La 25(OH)D plasmática se valoró

mediante técnicas de inmunoluminiscencia. El polimorfismo se determinó con el uso de TaqMan. Se analizaron modelos de regresión logística condicional.

RESULTADOS: Una concentración de 25(OH)D > 30 ng/ml se asoció con un riesgo reducido de cánceres relacionados con el tabaco (OR para > 30 ng/ml comparado con < 30 ng/ml: 0,59; IC95% 0,35-0,99; P=0,046). Esta asociación se observó en fumadores en el pasado y actuales (OR para > 30 ng/ml comparado con < 30 ng/ml: 0,43; IC95% 0,23-0,84; P=0,01), pero no en aquellos que nunca habían fumado (P=0,8). El receptor de vitamina D (VDR) genotipo FokI AA y el receptor retinoide X (RXR) genotipo rs7861779 TT se asociaron a un aumento del riesgo de cánceres relacionados con el tabaco [OR para homocigotos mutantes tipo (MT) comparados con tipos naturales (WT): 1,87; IC95%: 1,08, 3,23; P-trend = 0,02; OR para tipo heterocigoto (HT) más MT comparado con WT: 1,60; IC95%: 1,07, 2,38; P = 0,02].

CONCLUSIONES: En este estudio prospectivo las concentraciones de 25(OH)D > 30 ng/ml estaban asociadas con una disminución en el riesgo de cánceres relacionados con el tabaco, especialmente en fumadores. Estos resultados, apoyados en mecanismos plausibles, sugieren que la vitamina D puede contribuir a la prevención de los cánceres relacionados con el tabaco en fumadores y merece investigaciones adicionales.

9. Suplementos maternos de vitamina D frente a infantiles durante la lactancia: un ensayo clínico randomizado.

Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, Ebeling M, Shary JR, Smith PG, et al.

Pediatrics. 2015; 136:625-34.

OBJETIVO: Comparar la efectividad de los suplementos maternos de vitamina D3 con 6.400 UI diarias con la suplementación materna e infantil con 400 UI diarias.

MÉTODOS: Se aleatorizaron mujeres que estaban dando de lactar y que vivían en Charleston o Rochester, en la 4-6 semana tras el parto para 400, 2.400 o 6.400 UI de vitamina D3/día durante 6 meses. Los niños amamantados del grupo de 400 UI recibieron 400 UI/día de vitamina D3 por vía oral; los niños de los grupos de 2.400 y 6.400 UI recibieron 0 UI/día (placebo). El déficit de vitamina D se definió como 25-hidroxivitamina D [(25(OH)D] <50 nmol/L. El déficit mayor al finalizar en

2009 se dio en el grupo de 2.400 UI. Se midieron al inicio y mensualmente en la madre vitamina D sérica, 25(OH)D, calcio, fósforo y calcio/creatinina en orina y en los niños se analizaron parámetros sanguíneos al inicio y en los meses 4 y 7.

RESULTADOS: De las 334 parejas madre-niño de los grupos 400 UI y 6.400 UI iniciales, 216 (64,7%) todavía seguían con lactancia materna en la visita 1; 148 (44,3%) continuaron con lactancia completa a los 4 meses y 95 (28,4%) a los 7 meses. El déficit de vitamina D en niños amamantados se afectó de forma importante por la raza. Comparada con 400 UI de vitamina D3/día, 6.400 UI/día aumentó significativamente la vitamina D y la 25(OH)D respecto al valor basal (P<0,0001). Comparada la 25(OH)D en los niños amamantados del grupo de 400 UI que recibían suplementos con la de los niños del grupo 6.400 UI cuyas madres sólo recibían suplementos, no se encontraron diferencias.

CONCLUSIONES: La suplementación materna con 6.400 UI/día de vitamina D en mujeres que dan el pecho proporciona de forma segura la cantidad de vitamina D necesaria para cubrir las necesidades del niño y ofrece una estrategia alternativa a los suplementos en el niño.

10. Altas dosis de vitamina D3 en adultos con tuberculosis pulmonar: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.

Tukvadze N, Sanikidze E, Kipiani M, Hebbar G, Easley KA, Shenvi N, et al.

Am J Clin Nutr. 2015; 102:1059-69.

ANTECEDENTES: La tuberculosis, incluyendo la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) constituye un importante problema de salud. Las personas con enfermedad tuberculosa suelen presentar déficit de vitamina D, lo que puede afectar de forma adversa a la inmunidad y a la respuesta al tratamiento.

OBJETIVO: Determinar si la adición de altas dosis de suplementos de vitamina D3 mejoraba los resultados en enfermos con tuberculosis pulmonar.

DISEÑO: Ensayo clínico aleatorio, doble ciego por intención de tratar en 119 personas con enfermedad pulmonar tuberculosa en Tbilisi, Georgia. Se aleatorizaron para recibir vitamina D3 oral [50.000 UI (1,25 mg) tres veces por semana durante 8 semanas y 50.000 UI por sema-

na durante 8 semanas] o placebo, junto al tratamiento antituberculoso habitual. El resultado principal fue el tiempo en negativizarse el cultivo de *Mycobacterium Tuberculosis* (Mtb).

RESULTADOS: Las características basales entre los grupos fueron similares. Muchas personas (74%) tenían déficit de vitamina D (concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] <50 nmol/L). Con la vitamina D3, las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D alcanzaron alrededor de 250 nmol/L a las 8 semanas y descendieron alrededor de 125 nmol/L a las 16 semanas. Los efectos adversos y las concentraciones plasmáticas de calcio fueron similares en los grupos. En 192 pacientes con cultivo confirmado de tuberculosis, un análisis ajustado de eficacia mostró un tiempo medio de conversión del cultivo similar entre los grupos de vitamina D3 y de placebo (29 y 27 d, respectivamente; HR: 0,86; IC95%: 0,63, 1,18; P=0,33). Las tasas de conversión del cultivo a las 8 semanas fueron también similares (84,0% y 82,1% para vitamina D3 y placebo, respectivamente; P=0,99).

CONCLUSIÓN: Una dosis elevada de vitamina D3 corrige la deficiencia de vitamina D, pero no mejora la tasa de aclaramiento en el esputo de Mtb a lo largo de 16 semanas en una cohorte de tuberculosis pulmonar.

11. Vitamina D, inflamación y progresión de cáncer colorrectal: una revisión de estudios mecanicistas y direcciones futuras para estudios epidemiológicos.

van Harten-Gerritsen AS, Balvers MG, Witkamp RF, Kampman E, van Duijnhoven FJ.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015; 24:1820-8.

La supervivencia en el cáncer colorrectal está asociada positivamente con el estatus de la vitamina D. Sin embargo, no está aclarado si esta relación es causal. Los procesos inflamatorios pueden relacionar la vitamina D con la supervivencia en el cáncer colorrectal y por lo tanto la investigación de los marcadores inflamatorios como mediadores potenciales podría ser un paso en su valoración. Esta revisión comienza con una visión en conjunto de los procesos inflamatorios sugestivos de estar implicados en la progresión del cáncer colorrectal y regulados por la vitamina D. Seguidamente,

proporcionamos recomendaciones de cómo estudiar marcadores de inflamación para futuros estudios epidemiológicos sobre vitamina D y supervivencia de cáncer colorrectal. Estudios mecanicistas muestran que el calcitriol (forma activa de la vitamina D) influye sobre los procesos inflamatorios involucrados en la progresión del cáncer, incluyendo la enzima ciclooxigenasa 2, la vía NF-kB y la expresión de las citoquinas TNF α , IL1 β , IL6, IL8, IL17 y TGF β 1. En base a esto y tomando en consideración valoraciones metodológicas, nosotros recomendamos incluir análisis de péptidos y proteínas específicos solubles, como las citoquinas, en futuros estudios epidemiológicos en este tema. La vitamina D y los marcadores deberían medirse preferiblemente en varios momentos a lo largo de la enfermedad o recuperarlos y analizarlos mediante análisis de mediación. El incluir estos marcadores en estudios epidemiológicos podría ayudar a responder si la inflamación supone una relación causal entre la vitamina D y la supervivencia en el cáncer colorrectal.

12. Eficacia de calcitriol en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en pacientes con síndrome nefrótico: un estudio aleatorizado abierto.

Chen Y, Wan JX, Jiang DW, Fu BB, Cui J, Li GF, et al.

Clin Nephrol. 2015; 84:262-9

OBJETIVO: Evaluar la eficacia y seguridad del calcitriol en la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

MÉTODOS: 66 pacientes tratados con glucocorticoides (GC) para síndrome nefrótico (SN) primario se aleatorizaron, asignándolos a tres grupos. Los grupos fueron: calcitriol solo (n = 22), calcitriol más carbonato cálcico (n = 23) o carbonato cálcico solo (n = 21). Se determinaron marcadores serológicos de metabolismo óseo y densidad mineral ósea (BMD) en 3 diferentes momentos: al inicio del tratamiento con GC (basal), 12 y 24 semanas tras el inicio del tratamiento.

RESULTADOS: Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, osteocalcina sérica y colágeno total tipo péptido N-terminal disminuyeron de forma significativa tras el tratamiento con GC (p <0,05). Secuencias específicas de β -colágeno aumentaron de forma significativas tras el tra-

tamiento con GC. Los cambios antes comentados fueron de menor intensidad en pacientes tratados con calcitriol, con diferencias significativas ($p < 0,05$). Las variaciones en los niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea (PTH) no fueron significativas. 24 semanas después del inicio del tratamiento, la BMD en columna lumbar y femoral disminuyeron significativamente en los tres grupos. Sin embargo, los pacientes que recibieron calcitriol tuvieron BMD significativamente mayores a nivel de columna lumbar que los que recibieron sólo carbonato cálcico (calcitriol más carbonato cálcico vs carbonato cálcico solo: $0,82 \pm 0,19$ g/cm² vs $0,62 \pm 0,23$ g/cm², $p < 0,05$; calcitriol vs carbonato cálcico solo: $0,805 \pm 0,203$ g/cm² vs $0,615 \pm 0,225$ g/cm², $p < 0,05$), respectivamente. No se observaron efectos adversos relevantes.

CONCLUSIÓN: El calcitriol puede ser más efectivo que el carbonato cálcico para prevenir y tratar la osteoporosis inducida por GC en pacientes con SN.

13. Nivel de vitamina D asociado con marcadores cardiometabólicos en niños de 8-11 años, independientemente de la grasa corporal y de la actividad física.

Petersen RA, Dalskov SM, Sørensen LB, Hjorth MF, Andersen R, Tetens I, et al.

Br J Nutr. 2015; 114:1647-55.

El estatus de la vitamina D se ha asociado con marcadores cardiometabólicos, incluso en niños, pero la asociación puede estar enmascarada por la masa grasa y el grado de actividad física. Este estudio investiga la relación entre el nivel de vitamina D y el perfil de riesgo cardiometabólico, así como el impacto de la masa grasa y la actividad física en niños daneses de 8-11 años, utilizando los datos basales de 782 niños participantes en el Optimal well-being, development and health for Danish children through a healthy New Nordic Diet (OPUS) School Meal Study. Valoramos el estado de la vitamina D por la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] sérica y determinamos la presión arterial, la glucosa plasmática en ayunas, el modelo homeostático de resistencia a la insulina, el perfil lipídico, marcadores de inflamación, antropometría y masa grasa por absorciometría de Rx

de doble energía y actividad física por 7d acelerometría de agosto a noviembre. La media de 25(OH)D sérica fue de 60,8 (sd 18,7) nmol/l. Cada 10 nmol/l de incremento de 25(OH)D se asoció con menor presión diastólica (-0,3 mmHg, IC95% -0,10, -0,05) ($P = 0,02$), colesterol total (-0,07 mmol/l, IC95% -0,6, -0,0), colesterol LDL (-0,05 mmol/l, IC95% -0,08, -0,03), TAG (-0,02 mmol/l, IC95% -0,03, -0,01) ($P < 0,001$ para todos los lípidos), y menor puntuación en síndrome metabólico (MetS) ($P = 0,01$). El ajuste por masa grasa no cambió la asociación, pero la relación con la presión arterial alcanzó una significancia límite tras el ajuste por actividad física ($P = 0,06$). En conclusión, el nivel de vitamina D se correlacionó de forma negativa con la presión arterial, los lípidos plasmáticos y con la puntuación del MetS en escolares daneses con baja prevalencia de déficit de vitamina D y, con la excepción de la presión arterial, la asociación fue independiente de la grasa corporal y de la actividad física. La potencial relación subyacente de causa-efecto y las posibles implicaciones a largo plazo deberían investigarse en ensayos clínicos.

14. Interacción entre suplementos habituales de vitamina D y utilización de terapia hormonal menopáusica en el riesgo de cáncer de mama: evidencia de la cohorte E3N.

Cadeau C, Fournier A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, et al.

Am J Clin Nutr. 2015; 102:966-73.

ANTECEDENTES: Estudios experimentales sugieren el efecto protector de la vitamina D en la carcinogénesis de mama, particularmente en tumores con receptores estrogénicos positivos.

OBJETIVO: Nuestro objetivo fue investigar la relación entre riesgo de cáncer de mama postmenopáusico y suplementos actuales o en el pasado de vitamina D junto a la utilización de tratamiento hormonal menopáusico (MHT).

DISEÑO: Entre 1995 y 2008 se diagnosticaron 2.482 casos de cáncer de mama invasivo de entre 57.403 mujeres postmenopáusicas de la cohorte prospectiva E3N (581.085 personas/año). Los suplementos de vitamina

D se valoraron bianualmente mediante un cuestionario autoadministrado enviado en 1995, 2000, 2002 y 2005 y por datos médico-administrativos del reembolso de fármacos desde 2004. Se valoraron HR multivariantes e intervalos de confianza del 95% para cáncer de mama utilizando modelos de Cox.

RESULTADOS: Un descenso en el riesgo de cáncer de mama postmenopáusico se relacionó con actual (HR: 0,82; IC95%: 0,69, 0,9), pero no pasados (HR: 1,10; IC95%: 0,92, 1,31) suplementos de vitamina D (P de homogeneidad = 0,02). La asociación con la suplementación actual de vitamina D difirió de acuerdo con la utilización de MHT: utilización siempre (HR: 0,74; IC95%: 0,60, 0,90) y nunca utilizaron (HR: 1,13; IC95%: 0,89, 1,56); P de homogeneidad = 0,02.

CONCLUSIONES: En este estudio observacional los suplementos actuales de vitamina D, en su mayor parte tomados diariamente y combinados con calcio, se asociaron con un descenso en el riesgo de cáncer de mama postmenopáusico en usuarias de MHT. Estos hallazgos deberían ser confirmados antes de considerar los suplementos de vitamina D para compensar el aumento del riesgo de cáncer de mama asociado al MHT.

15. Eficacia de la ingesta de pescado en los niveles de vitamina D: un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.

Lehmann U, Gjessing HR, Hirche F, Mueller-Belecke A, Gudbrandsen OA, Ueland PM. et al.

Am J Clin Nutr. 2015 Oct;102(4):837-47.

ANTECEDENTES: Es bien conocido que el pescado es la mayor fuente natural de vitamina D en la dieta; este metanálisis investigó la influencia del consumo de pescado sobre las concentraciones de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] en ensayos clínicos aleatorizados (RCTs).

OBJETIVO: Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en Medline, Embase, Web of Science y en la Librería Cochrane (a partir de febrero de 2014) de RCTs que investigaran los efectos del consumo de pescado sobre las concentraciones de 25(OH)D en comparación con otras intervenciones dietéticas.

RESULTADOS: Se seleccionaron datos de 7 artículos y 2 estudios no publicados con 640 personas y 14 grupos de estudio, que cumplían los criterios de inclusión.

Comparados con los controles, el consumo de pescado aumentó las concentraciones de 25(OH)D, en conjunto 4,4 nmol/L (IC95%: 1,7-7,1 nmol/L; P < 0,0001, I(2)=25%; 9 estudios). El tipo de pescado también desempeñó un papel: el consumo de pescado graso supuso una diferencia media de 6,8 nmol/L (IC95%: 3,7-9,9 nmol/L; P<0,0001, I(2)=0%; 7 grupos de estudio), mientras que el pescado no graso supuso una diferencia media de 1,9 nmol/L (95% CI: -2,3-6,0 nmol/L; P<0,38, I(2) = 37%; 7 grupos de estudio). Los estudios a corto plazo (4-8 semanas) mostraron una diferencia media de 3,8 nmol/L (IC95%: 0,6-6,9 nmol/L; P < 0,02, I(2) = 38%; 10 grupos de estudio), mientras que los estudios a largo plazo (unos 6 meses) mostraron una diferencia media de 8,3 nmol/L (IC95%: 2,1-14,5 nmol/L; P < 0,009, I(2) = 0%; 4 grupos de estudio).

CONCLUSIÓN: Como la mayor fuente alimentaria de vitamina D, el consumo de pescado aumenta las concentraciones de 25(OH)D, aunque el consumo recomendado no puede optimizar el nivel de vitamina D.

16. Nivel de vitamina D y función física en personas mayores finlandesas: un estudio de seguimiento a un año.

Salminen M, Saaristo P, Salonoja M, Vaapio S, Vahlberg T, Lamberg-Allardt C, et al.

Arch Gerontol Geriatr. 2015; 61:419-24

OBJETIVO: Describir el estado de la vitamina D en relación con cambios en la función física (PF) durante 12 meses en una comunidad de > 65 años finlandesas.

MÉTODOS Y RESULTADOS: Se midieron las concentraciones basales de 25-hidroxivitamina D (25OHD) mediante enzimoimmunoanálisis y los participantes (n=518) se dividieron según su 25OHD en tres grupos (I <50 nmol/l, II 50-74,9 nmol/l, y III ≥75 nmol/l). La PF [máxima fuerza de extensión de la rodilla derecha e izquierda y tiempo en el test de 5 repeticiones de sentado a de pie (5STS) y test de caminata de 10-m] se midió al inicio y tras 12 meses. El déficit (<50 nmol/l) de 25OHD se detectó en el 20,5% de los participantes. Durante el seguimiento de 12 meses se encontraron diferencias significativas en la fuerza de extensión de la rodilla derecha (p=0,044) e izquierda (p=0,010) y en el test de caminata de 10-m (p=0,040) entre los grupos. Las ma-

Yores diferencias se observaron entre los grupos I y III (rodilla derecha, $p=0,036$; rodilla izquierda, $p=0,009$, caminata 10-m, $p=0,044$), con la excepción de la fuerza de extensión de la rodilla izquierda que también mostró diferencias entre los grupos I y II ($p=0,039$). Todas las diferencias significativas fueron a favor de los grupos II o III. Los cambios en la fuerza de extensión de la rodilla permanecieron significativos después de ajustar por grupos (intervención/control), hormona paratiroidea y niveles basales de fuerza extensora de rodilla.

CONCLUSIONES: El análisis prospectivo mostró que bajas concentraciones de 25OHD (<50 nmol/l) se relacionaron con deterioro de la PF a lo largo de 12 meses, comparados con aquellos con altas concentraciones de 25OHD (>75 nmol/l).

17. Vitamina D bioutilizable en niños obesos: el papel de la resistencia a la insulina.

Miraglia del Giudice E, Grandone A, Cirillo G, Capristo C, Marzuillo P, Di Sessa A, et al.

J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:3949-55.

CONTEXTO: Los estudios que analizan los niveles de vitamina D en relación con la obesidad en niños habitualmente no consideran los efectos de la insulina sobre la vitamina D ligada a proteínas y no calculan la vitamina D no ligada o bioutilizable.

OBJETIVO: Este estudio se propuso valorar en un grupo de niños 1) las concentraciones de 25-hidroxivitamina D tanto total como la fracción bioutilizable, y 2) el papel potencial de la resistencia a la insulina en la modulación de las concentraciones de vitamina D bioutilizable.

DISEÑO: Estudio transversal en un Departamento Pediátrico Universitario con 63 niños obesos y 21 controles delgados.

PRINCIPALES MEDIDAS DE RESULTADOS: Se midió la 25-hidroxivitamina D total y la vitamina D ligada a proteínas, se estudiaron dos polimorfismos nucleótidos simples en la región que codifica la unión de la vitamina D a proteínas (rs4588 y rs7041) y se calculó la vitamina D bioutilizable.

RESULTADOS: Los niños obesos mostraron niveles de 25-hidroxivitamina D total menores que los niños no obesos ($21,3 \pm 6,7$ ng/mL vs $29,6 \pm 11,7$ ng/mL; $P=0,0004$). Respecto a los niveles de 25-hidroxivitami-

na D bioutilizable no hubo diferencias entre los dos grupos ($3,1 \pm 1,6$ ng/mL vs $2,6 \pm 1,2$ ng/mL; $P > 0,05$). Los niños con resistencia a la insulina mostraron niveles más elevados de 25-hidroxivitamina D bioutilizable que los niños sin resistencia a la insulina ($3,4 \pm 1,4$ ng/mL vs $2,0 \pm 0,9$ ng/mL; $P=0,013$) y se encontró una correlación inversa entre resistencia a la insulina y vitamina D ligada a proteínas ($r=-0,40$; $P=0,024$).

CONCLUSIONES: Los niños obesos presentan niveles de 25-hidroxivitamina D bioutilizable similares a aquellos niños con peso normal a causa de las bajas concentraciones de vitamina D ligada a proteínas. La resistencia a la insulina podría jugar un papel en estas concentraciones reducidas.

18. Suplementos de vitamina D para la prevención de infecciones respiratorias agudas en la infancia: una revisión sistemática de ensayos clínicos.

Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, et al.

Br J Nutr. 2015; 114:1026-34.

Los resultados de recientes ensayos que valoran el efecto de los suplementos de vitamina D sobre la prevención de infecciones respiratorias agudas (ARI) en niños no han sido consistentes. En el presente estudio determinamos si los suplementos de vitamina D previenen ARI en niños sanos y la reiteración de las infecciones en niños con ARI previas. Llevamos a cabo una búsqueda sistemática de las publicaciones utilizando MEDLINE, EMBASE y el Registro Central de Ensayos Clínicos de la Cochrane (RTC) que compararan los suplementos de vitamina D, bien con placebo o bien con no intervención, en niños menores de 18 años de edad. Identificamos 7 estudios y encontramos que, en conjunto, las estimaciones no fueron significativas respecto a la reducción del riesgo de ARI [riesgo relativo (RR) 0,79, IC95% 0,55-1,13], mortalidad por todas las causas (RR 1,18, IC95% 0,71-1,94), o la tasa de ingresos hospitalarios por infección respiratoria en niños sanos (RR 0,95, IC95% 0,72-1,26). Sin embargo, en niños previamente diagnosticados de asma, los suplementos de vitamina D resultaron en una reducción del 74% en el riesgo de exacerbaciones asmáticas (RR 0,26, IC95% 0,11-0,59; test de heterogeneidad, $I^2=0,0\%$). Nuestros hallazgos indican una falta de evidencia que apoye el uso rutinario de los suplementos de

vitamina D para la prevención de ARI en niños sanos; sin embargo, sugieren que tal suplementación podría beneficiar a niños previamente diagnosticados de asma. A causa de la heterogeneidad de los estudios incluidos y al posible sesgo de publicación en este campo, estos resultados deberían interpretarse con precaución.

19. Seguimiento de los niveles de vitamina D durante el embarazo: la importancia de los suplementos de vitamina D.

Moon RJ, Crozier SR, Dennison EM, Davies JH, Robinson SM, Inskip HM, et al.

Am J Clin Nutr. 2015; 102:1081-7.

ANTECEDENTES: El papel de la 25 hidroxivitamina D [25(OH)D] materna en el desarrollo fetal es incierto y los hallazgos de los estudios observacionales han sido poco consistentes. Muchos estudios han valorado la 25(OH)D una sola vez durante el embarazo, pero, que sepamos, el seguimiento individual de 25(OH)D durante el embarazo no se ha realizado.

OBJETIVO: Valoramos el seguimiento de la 25(OH)D sérica al inicio y en el final del embarazo y los factores que influyen en la misma.

DISEÑO: El Southampton Women's Survey es un estudio prospectivo de cohortes de madre-descendencia-nacimiento. Se valoraron en las semanas 11 y 34 de gestación el estilo de vida, la dieta y la 25(OH)D. Para corregir la estacionalidad en los valores de 25(OH)D se realizó una transformación de Fourier para proporcionar una 25(OH)D corregida. El seguimiento se realizó con el coeficiente de correlación de Pearson y se utilizó una regresión lineal multivariante para determinar los factores asociados con los cambios en la 25(OH)D corregida según la estación.

RESULTADOS: A 1.753 mujeres se les midió en dos ocasiones a lo largo del embarazo la 25(OH)D. Hubo una moderada correlación entre las mediciones de 25(OH)D corregida en las semanas 11 y 34 de gestación ($r = 0.53$, $P < 0.0001$; $n=1753$). La suplementación con vitamina D fue el mayor predictor de seguimiento; en comparación con mujeres que nunca utilizaron suplementos, la discontinuación de la suplementación en la semana 11 se asoció con una reducción en la 25(OH)D corregida ($\beta=-7,3$ nmol/L; $P < 0,001$), mientras que el inicio ($\beta=12,6$ nmol/L;

$P < 0,001$) o la continuación ($\beta = 6,6$ nmol/L; $P < 0,001$) de suplementación se asoció con aumentos en la 25(OH)D corregida. Una mayor ganancia de peso en la embarazada se relacionó con una disminución en la 25(OH)D corregida ($\beta = -0,4$ nmol/L; $L(-1)$ kg(-1); $P = 0.015$), mientras que una mayor actividad física ($\beta=0.4$ nmol/L per h/wk; $P = 0.011$) se relacionó con aumentos.

CONCLUSIONES: Existe un moderado seguimiento de los niveles de 25(OH)D durante el embarazo; factores como los suplementos de vitamina D, la ganancia de peso y la actividad física están asociados a cambios en la 25(OH)D corregida por estación desde el embarazo temprano hasta fases tardías. Estos hallazgos tienen implicaciones para el diseño de estudios y análisis y para la aproximación de estudios de intervención y cuidados clínicos.

20. Deficiencia de vitamina D en pacientes con enfermedad de Parkinson con hipotensión ortostática.

Jang W, Park J, Kim JS, Youn J, Oh E, Kwon KY, et al.

Acta Neurol Scand. 2015; 132:242-50.

OBJETIVOS: La propuesta de nuestro estudio era investigar la asociación entre niveles séricos de vitamina D3 e hipotensión ortostática (OH) en pacientes con enfermedad de Parkinson (PD).

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron en el estudio 55 pacientes con PD. Se recogieron determinaciones de la presión arterial (BP) en posición supina y en bipedestación. Los pacientes se dividieron en dos grupos: pacientes con PD con y sin OH. Comparamos los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D3 y de 1,25-dihidroxivitamina D3 (calcitriol) entre los dos grupos.

RESULTADOS: Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y de calcitriol estaban significativamente descendidos en pacientes con OH comparados con aquellos sin OH. Las presiones sistólica y diastólica y la severidad sintomatológica se correlacionaron negativamente de forma significativa con los niveles de 25-hidroxivitamina D y calcitriol.

CONCLUSIONES: Aunque los mecanismos subyacentes para esta asociación no se comprenden completamente, nuestros resultados sugieren que bajos niveles de vitamina D se asocian con OH en pacientes con PD.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la 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: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • 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, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. 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 sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol: • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. 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. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3. Contraindicaciones.** -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. -Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalcia (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-hidroxicálculo a va a activarse por la parathormona, 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-desidrocolesterol, 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. Advertencias sobre excipientes. Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **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 cloranfenicol**, 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 hiperagnesmia; 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 cápsulas blandas 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 0,266 mg cápsulas blandas 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 (~ 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, hipercalcemia, hipercalcemia. Trastornos del sistema nervioso: Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. Trastornos oculares: En raras ocasiones (~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 progresa 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: necrocalciosis 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, hipotermia, 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 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, hipotonía (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, necrocalciosis, 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, hipercalcemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipotermia, 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 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 hemodilísis 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: 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 destinatarios (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. Efectos farmacodinámicos. 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 75-80%. Distribución. El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25(OH)-colecalciferol reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (62,5 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 períodos prolongados. La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que la dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar a lo largo del tratamiento. 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 supravascular, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Período de validez.** 30 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de Al-Al o en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia) 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Agosto 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de 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 cápsulas blancas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 EUROS (PVP IVA).

HIDROFEROL 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D siempre



La vitamina D todos

NUEVA y ÚNICA
presentación de
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

AHORA
MÁS CÓMODA
QUE NUNCA

POSOLOGÍA RECOMENDADA
EN LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES

PAUTA DE TRATAMIENTO

Dosis recomendada en la
mayoría de los pacientes:
1 cápsula al mes

Según criterio médico, puede
ser necesario aumentar la dosis
(SEMANAL, QUINCENAL...)

Cada cápsula, contiene 16.000 UI (0,266 mg)



FINANCIADO POR EL SNS

APTO PARA
CELÍACOS

SIN
LACTOSA

 FAES FARMA