

**Dra. Dolores Prados Garrido**

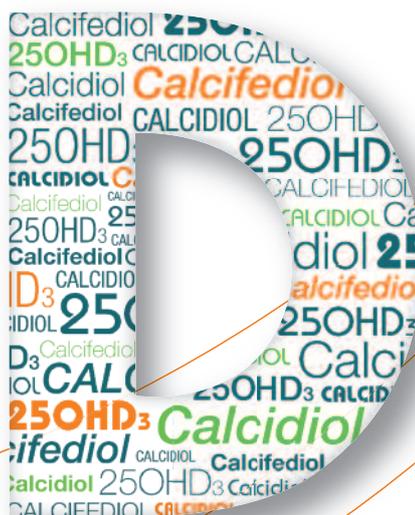
UGC de Nefrología  
Complejo Hospitalario de Granada



# Recomendaciones en la práctica clínica

## Déficit de VITAMINA D

en Nefrología



Coordinador

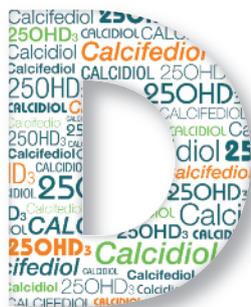
Dr. Esteban Jódar Gimeno



2016 • MEDICAL & MARKETING COMMUNICATIONS  
C/ Riaño, 1. 7º C • 28042 Madrid

DEPÓSITO LEGAL: M-36801-2016 • ISBN: 978-84-617-6927-8

Queda rigurosamente prohibida, sin previa autorización por escrito de los editores,  
la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento.



# Déficit de VITAMINA D

## en Nefrología

**Dra. Dolores Prados Garrido,**

**Dra. Elena Hernández García y Dra. María Ramírez Gómez**

UGC de Nefrología. Complejo Hospitalario de Granada

### INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente el déficit de vitamina D se ha identificado por la presencia de enfermedad ósea, según diagnóstico histológico: raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos. Actualmente sabemos que para que se desarrollen estas situaciones patológicas los niveles circulantes de calcifediol sérico deben ser inferiores a 4 ng/ml, valores francamente deficientes<sup>(1)</sup>. Si bien la hipovitaminosis subclínica, especialmente en la población anciana y en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), tiene una alta prevalencia.

Para asegurar el correcto funcionamiento de la actividad endocrina que regula el metabolismo mineral y la actividad pleiotrópica es esencial mantener unos niveles adecuados de vitamina D.

Dicha actividad se relaciona con diversas entidades patológicas como la enfermedad cardiovascular, la progresión de la ERC, la resistencia a la insulina y/o la inflamación y el control de la hipertensión arterial (HTA).

Las diferentes guías de la ERC se han preocupado en los últimos años por plantear la necesidad de evaluar la situación de hipovitaminosis en nuestra población y realizar un tratamiento efectivo para aumentar sus niveles y evitar sus consecuencias.

### PREVALENCIA

En lo que respecta a los valores de vitamina D se habla de deficiencia cuando los niveles de 25(OH)D (25-hidroxivitamina D o calcifediol) son inferiores a 10 ng/ml, y de insuficiencia cuando se encuentran entre 10 y 20 ng/ml. **Hoy día consideramos que los niveles deseables de vitamina D deben estar en torno a los 30 ng/ml** (Sociedad Española de Nefrología –SEN–), dado que es a partir de esta cifra cuando la administración exógena de vitamina D no consigue aumentar los niveles de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol) ni reducir la concentración de hormona paratiroidea (PTH)<sup>(2)</sup>.

El déficit de vitamina D es especialmente frecuente en ancianos, en general y en pacientes con enfermedad renal crónica especialmente.

#### Las causas de este déficit en vitamina D son varias:

- Dietas poco variadas y con menor contenido en vitamina D.
- Cuando el grado de insolación es menor, debido a los cambios en el estilo de vida, menor actividad física, dificultades en la deambulación y el uso de más ropa de abrigo, más frecuente especialmente en pacientes ancianos. Además, en ellos, disminuye la síntesis cutánea de vitamina D mediada por la irradiación ultravioleta.
- La producción renal de calcitriol también disminuye debido a la pérdida de función renal (patológica en la enfermedad renal o fisiológica en ancianos).

## PAPEL EN EL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO Y TERCIARIO E IMPACTO DE LA PTH EN LA MORTALIDAD EN INSUFICIENCIA RENAL

La insuficiencia renal progresiva se acompaña de una incapacidad de eliminar la carga de fósforo con el consiguiente aumento de fósforo plasmático, especialmente en fases tardías de la insuficiencia renal crónica. El fósforo puede acumularse en el tejido renal inhibiendo la 1-alfa-hidroxilasa<sup>(3)</sup>. Los aumentos de fósforo pueden causar una disminución de las concentraciones de calcitriol a través de la inducción de la fosfatonina FGF-23 que no solo inhibe la 1-alfa hidroxilasa renal sino que también aumenta la expresión de la 24-hidroxilasa, la enzima que degrada tanto al calcitriol como al 25-hidroxivitamina D colecalciferol.

Las concentraciones de 25(OH)D son un buen marcador del estatus de vitamina D de los pacientes. Esta primera hidroxilación se produce en el hígado a partir del precursor (colecalciferol) que se sintetiza en la piel mediante la acción de los rayos solares y varía según las razas, las latitudes y la estación del año<sup>(3)</sup>. Como ya hemos comentado, en los pacientes de mayor edad que toman poco el sol y llevan una vida poco activa en el exterior, estos niveles pueden estar muy reducidos. Este hecho es de especial relevancia teniendo en cuenta que la edad media de los pacientes en diálisis es avanzada<sup>(4)</sup>.

El calcitriol tiene un doble efecto: el primero es inhibir directamente la síntesis de PTH en las glándulas paratiroides, actuando sobre sus receptores específicos, y el segundo es actuar sobre los receptores intestinales de calcio, favoreciendo la absorción activa del mismo y regulando por tanto, a su vez, la producción de PTH.

**Cuando bajan los niveles de calcitriol, disminuye el efecto inhibitor sobre los receptores de vitamina D de las glándulas paratiroides (que a su vez son más escasos a medida que avanza la ERC) y se estimula la producción de PTH y el crecimiento glandular.** Al mismo tiempo, el menor efecto sobre los receptores intestinales de calcio, favorece la aparición de hipocalcemia que estimula también la producción de PTH<sup>(5)</sup>.

El sensor del calcio es un receptor acoplado a la proteína G situado en la superficie celular y que responde directamente a las concentraciones de calcio extracelular. Se trata del primer receptor iónico descrito y se encuentra en las glándulas paratiroides y otros tejidos como riñón, cerebro, células tiroideas y tracto gastrointestinal. A nivel de paratiroides regula la producción de PTH, mientras que en el riñón regula la excreción de calcio y otros iones divalentes<sup>(6)</sup>.

Para completar el fenómeno de estimulación, se sabe que el fósforo actúa directamente sobre las glándulas paratiroides y aumenta la síntesis y secreción de PTH por un mecanismo postranscripcional<sup>(7,8)</sup>, y también se habla hoy de la posible existencia de un sensor del fósforo.

Finalmente, la hipertrofia glandular, es decir el aumento del tamaño de las células sin aumento del número de las mismas, es una primera fase del hiperparatiroidismo que se considera reversible<sup>(9)</sup>, mientras que cuando aumenta el número de células (hiperplasia glandular), y sobre todo cuando estas células pasan del estadio policlonal al estadio monoclonal<sup>(10)</sup>, se considera que el crecimiento es autónomo e irreversible<sup>(11)</sup>. Se ha descrito en la ERC una disminución de la expresión del sensor del calcio en las glándulas hiperplásicas<sup>(12)</sup>, así como del receptor de la vitamina D.

**La presencia de unos niveles elevados de PTH en fases avanzadas de la insuficiencia renal, y especialmente tras iniciar tratamiento renal sustitutivo, pueden asociarse a hipercalcemia.** Si esta hipercalcemia se asocia a unos elevados niveles de fósforo conduce a un producto fosfocálcico elevado que puede dar lugar a la presencia de depósitos extraóseos de cristales de hidroxiapatita. Estos depósitos tienen lugar en partes blandas, en diversos órganos y en los vasos<sup>(13)</sup>, dando lugar a una verdadera osificación activa vascular. Cuando estos fenómenos tienen lugar en pequeños vasos de las extremidades pueden dar lugar al fenómeno de la calcifilaxis<sup>(14)</sup>. Si se depositan en las arterias coronarias pueden dar lugar a fenómenos isquémicos cardiacos<sup>(15)</sup>.

Ambos contribuyen a aumentar la mortalidad cardiovascular que es la principal causa de mortalidad en el paciente en diálisis<sup>(16)</sup>.

Hoy se sabe que el fósforo, así como otros numerosos factores como el AMPc, el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), el colesterol, los productos finales de la glicación avanzada (AGE), etc. pueden transformar las células de músculo liso vascular en células semejantes a osteoblastos, conduciendo finalmente al depósito en ellas de cristales de hidroxiapatita<sup>(17)</sup>.

La anemia de la ERC es parcialmente consecuencia de la fibrosis medular secundaria. Se asocia a otras causas de anemia de la insuficiencia renal crónica, como es la disminución de la producción de eritropoyetina y puede ser responsable de la resistencia al tratamiento con eritropoyetina exógena. La mejoría del hiperparatiroidismo se traduce en una mejor respuesta a las mismas dosis de eritropoyetina y en unos mejores niveles de hemoglobina y hematocrito.

La hipertensión arterial es una complicación asociada del hiperparatiroidismo secundario. La disminución progresiva del calcitriol en el curso de la enfermedad renal, un conocido inhibidor del sistema renina-angiotensina, contribuye a aumentar los efectos adversos del aumento de la angiotensina tanto sobre la vasculatura como sobre el propio parénquima renal<sup>(18)</sup>.

**A medida que avanza la ERC disminuye la respuesta calcémica a la acción de la PTH, y al mismo tiempo disminuyen el número de receptores de vitamina D y de sensores del calcio en las glándulas paratiroides<sup>(19-21)</sup>.** Estos hechos conducen a la necesidad de unos niveles más elevados de PTH para conseguir mantener normal el recambio óseo. Por tanto, en esta fase, la elevación de niveles de PTH puede ser inicialmente un mecanismo compensador.

Si los niveles de PTH intacta se llevan hasta la normalidad, puede producirse una disminución progresiva del recambio óseo hasta frenarlo totalmente dando lugar a la enfermedad ósea adinámica. Esta alteración se caracteriza por la ausencia de celularidad y también por una mayor tendencia a la hipercalemia y a un bajo recambio óseo en los pacientes que reciben suplementos de calcio y/o vitamina D, ya que dicho calcio no se incorpora al hueso (al estar prácticamente abolido el *turnover* óseo) y se deriva hacia otros órganos, como los vasos o partes blandas, pudiendo favorecer las temidas calcificaciones metastásicas.

Todo este proceso se inicia a partir del estadio 3 y es entonces cuando se deben determinar los valores séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, bicarbonato y vitamina D.

### PAPEL DE LA HORMONA VITAMINA D EN EL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y OTRAS ACCIONES (ACCIONES AUTOCRINAS)

Desde no hace mucho tiempo se sabe que numerosos tejidos, en particular las células del sistema inmune y diversos epitelios (próstata, mama, colon, cerebro), tienen capacidad para expresar una enzima y que al margen de las acciones endocrinas calcitropicas dependientes del calcitriol circulante sintetizado en el riñón, la vitamina D también actúa sobre el organismo a través de un mecanismo autocrino mediante el cual estas células captan el calcifediol circulante, lo hidroxilan a calcitriol, lo utilizan y lo degradan; todo ello a nivel «intracelular», de forma que este calcitriol no circula en sangre en condiciones fisiológicas. Para permitir esta señalización autocrina, el receptor de la vitamina D (VDR) se expresa en numerosos tejidos no relacionados con el metabolismo mineral, como macrófagos, células de músculo liso vascular, endotelio, miocardio, páncreas, próstata o colon<sup>(22)</sup>.

**Más del 80% de la utilización diaria de vitamina D corresponde a estas acciones autocrinas, que desde el punto de vista didáctico, pueden clasificarse en 3 categorías:**

- 1. Regulación de la función inmune**, tanto innata como adaptativa o autoinmune<sup>(23)</sup>.
- 2. Regulación de la secreción hormonal**, como la síntesis de insulina que está inducida por la vitamina D o de la renina que por el contrario se ve inhibida<sup>(24)</sup>.
- 3. Regulación de la proliferación y diferenciación celular en los epitelios**<sup>(25)</sup>.

A diferencia de la actividad endocrina de la vitamina D, donde el calcitriol circulante produce una activación universal del VDR, la señalización autocrina permite la activación específica del VDR de cada tejido. Hasta hace muy poco pensábamos que estas células extrarrenales carecían de receptores para la PTH

o el FGF-23, por lo que este mecanismo autocrino solo dependía de la disponibilidad de su precursor (calcifediol) y, de esta forma, la concentración sérica de calcifediol era crítica para asegurar la funcionalidad óptima de diversos sistemas que requieren vitamina D como parte de su aparato de señalización. Actualmente sabemos que, al menos, los monocitos de sangre periférica expresan receptor para el FGF-23 y *klotho*<sup>(26)</sup> y por ello, aunque pudiera no ser un importante regulador de la alfa-1-hidroxilasa extrarrenal en condiciones fisiológicas, los niveles patológicamente aumentados de FGF-23 podrían afectar a estas acciones autocrinas de la vitamina D.

## RESUMEN DE RECOMENDACIONES DE VALORACIÓN Y SUPLEMENTACIÓN EN NEFROLOGÍA

### Evaluación del estatus de la vitamina D

**El mantenimiento de unos niveles óptimos de vitamina D asegura el correcto funcionamiento de sus acciones endocrinas y autocrinas en la población con función renal normal.**

La evaluación del estatus de la vitamina D es con frecuencia motivo de controversia, ya que genera numerosas cuestiones, entre ellas ¿qué metabolito debemos medir? y ¿qué punto de corte debemos utilizar para definir hipovitaminosis D?

### ¿Qué metabolito de la vitamina D debemos medir?

La variabilidad estacional de la vitamina D implica que la evaluación del estatus de la vitamina D debe realizarse durante el periodo de mínima irradiación solar (de octubre a mayo en nuestro país), ya que las reservas replecionadas de vitamina D durante el periodo estival pueden dar lugar a interpretaciones erróneas.

**El calcifediol es la forma circulante más abundante y más fácilmente dosificable. Constituye el mejor índice para evaluar la reserva de vitamina D del organismo porque:**

- 1.** Tiene una vida media muy elevada (alrededor de tres semanas), muy superior a la del colecalciferol (24 horas aproximadamente) y a la del calcitriol (4-6 horas).
- 2.** Porque su síntesis no está regulada hormonalmente y depende exclusivamente de la biodisponibilidad de sustrato (colecalciferol y/o ergocalciferol).
- 3.** Porque evalúa tanto la acción autocrina como la endocrina de la vitamina D.

## Recomendaciones en la práctica clínica

Estas mismas razones que hacen del calcifediol sérico un buen marcador de reserva de vitamina D, al menos en sujetos con función renal normal, descalifican la cuantificación del calcitriol ( $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ ) para diagnosticar la deficiencia de vitamina D:

- Su corta vida media unida al estrecho control hormonal favorece errores diagnósticos, ya que sus niveles circulantes pueden encontrarse dentro de la normalidad o incluso aumentados como resultado de un hiperparatiroidismo secundario condicionado incluso por la propia hipovitaminosis D.
- Las propias guías KDIGO<sup>(24)</sup> dejan en entredicho la utilidad de la monitorización del  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  incluso en el manejo de las alteraciones de la vía endocrina del paciente renal, ya que lo que interesa es diagnosticar cuanto antes la situación de hiperparatiroidismo secundario y para esto es preferible cuantificar directamente los niveles circulantes de PTH.
- Además, la determinación de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  no está bien estandarizada, es laboriosa y el tratamiento con calcitriol o activadores del receptor de la vitamina D produce interferencias en los resultados.

Todos estos argumentos desaconsejan la utilización clínica de la determinación de los niveles circulantes de calcitriol, relegando solo su cuantificación para trabajos de investigación.

### ¿Qué punto de corte define la situación de hipovitaminosis D?

Actualmente, definimos la deficiencia de vitamina D por «criterios bioquímicos», es decir, como aquella disminución en la concentración sérica de  $25(\text{OH})\text{D}$  que se asocia con un incremento variable de la PTH para mantener los niveles de calcitriol en rango normal o incluso por encima de lo normal. En base a nivel de influencia de la PTH, la mayoría de los expertos sitúan los niveles de deficiencia por debajo de los 20 ng/ml y óptimos entre los 30-40 ng/ml<sup>(25,27)</sup>.

El inconveniente es que ese rango es muy variable porque muchos pacientes presentan valores muy bajos de  $25(\text{OH})\text{D}$  sin elevación de PTH y otros continúan estimulando a la paratiroides con valores de calcifediol superiores a 30 ng/ml. Por este motivo, también se han utilizado las concentraciones de vitamina D que dan lugar a la «máxima absorción intestinal de calcio»: el transporte intestinal de calcio se incrementa de un 45% a un 65% cuando los valores de calcifediol sérico aumentan de 20 a 32 o incluso algo más<sup>(28)</sup>.

Más recientemente, para establecer las concentraciones óptimas de calcifediol sérico se utilizan otros posibles marcadores, basados en ensayos clínicos aleatorizados que relacionan los valores de calcifediol sérico con otros beneficios sobre la salud ósea:

- Mayor densidad mineral y ósea (30 a 40 ng/ml)<sup>(29)</sup>.
- Disminución del riesgo de caídas (>24 ng/ml)<sup>(30)</sup>.
- Reducción en la incidencia de fracturas (>29,6 ng/ml)<sup>(31)</sup>.

Finalmente, ha surgido interés en conocer su relación sobre otros beneficios potenciales que van más allá del hueso, como la prevención de la enfermedad cardiovascular, el cáncer, la diabetes mellitus y la disfunción inmune, y algunos estudios apuntan requerimientos aún mayores, entre 36 y 48 ng/ml<sup>(32)</sup>.

Considerando todos estos aspectos, suele aceptarse los siguientes puntos de corte:

1. Deficiencia de vitamina D: calcifediol sérico >20 ng/ml.
2. Concentraciones subóptimas de vitamina D: 21-30 ng/ml.
3. Valores suficientes: 31 ng/ml.

En enfermos renales la SEN establece unos rangos deseables iguales o superiores a 30 ng/ml. La Sociedad Española de Diálisis y Trasplante este rango lo sitúa en 20 ng/ml, en ambas para todos los estadios de ERC<sup>(27,33)</sup> (TABLA 1).

Tabla 1

Concentraciones recomendables de vitamina D y seguimiento en todos los estadios de ERC

Vitamina D	Estadio	ACre	25(OH)D (ng/ml)	Tiempo de seguimiento
	3A	45-59	Hasta 20	6-12 meses
	3B	30-44	Hasta 20	6-12 meses
	4	15-29	Hasta 20	6-12 meses
	5 no diálisis	<15	Hasta 20	6-12 meses
	5 diálisis		Hasta 20	6-12 meses

ERC: enfermedad renal crónica; Acre: aclaramiento de creatinina. (Guías SEDYT. 2010)

**Tabla 2** Tratamiento con vitamina D en estadios precoces de ERC

Estadio 3A*		Dosis
25-hidroxivitamina D	Hidroferol®	Hasta normalización de niveles de colecalciferol

Estadio 3B*		Dosis
1,25-dihidroxivitamina D	Calcitriol	0,25 mcg/48 h
Análogos	Alfa-calcifediol	0,5 mcg/24-48 h
Activador selectivo del receptor de la vitamina D	Paricalcitol	1 mcg/24-48 h

Estadio 4*		Dosis
1,25-dihidroxivitamina D	Calcitriol	0,5 mcg/24-48 h
Análogos	Alfa-calcifediol	0,5-1 mcg/24-48 h
Activador selectivo del receptor de la vitamina D	Paricalcitol	1-2 mcg/24-48 h

\*: En todos los estadios normalizar los niveles de 25-hidroxivitamina D con vitamina D nativa o 25-hidroxivitamina D con control de calcio, fósforo y calcifediol.

## Corrección de la deficiencia nutricional de vitamina D

Tal y como recomiendan las Guías KDIGO<sup>(24)</sup>, las Guías de la SEN<sup>(33)</sup> y las Guías de la SEDYT<sup>(27)</sup>, en los pacientes con ERC estadios 3-5 D, se sugiere cuantificar las concentraciones de calcifediol sérico y corregir la deficiencia o insuficiencia de vitamina D utilizando las mismas estrategias terapéuticas aceptadas para la población general, es decir, suplementando con vitamina D nativa. Recientes estudios en población general sitúan en 20 mcg/día de vitamina D las dosis que asegura un estatus apropiado de vitamina D en el adulto<sup>(34)</sup>. La SEN<sup>(33)</sup> recomienda valores séricos de 30 ng/ml y la SEDYT de 20 ng/ml<sup>(27)</sup> para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en todos los estadios de ERC<sup>(33)</sup> (TABLA 2).

**Podemos suplementar con vitamina D nativa: colecalciferol o ergocalciferol, o con calcifediol directamente, pero al elegir una u otra forma debemos considerar varios aspectos.**

En el caso de vitamina D, y aunque las KDOQI (*National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) recomienden corregir con bolos de 500.000 UI/semana<sup>(24)</sup>, es preferible la dosificación diaria por diversos motivos:

1. Aunque en España la suplementación se realiza a base de vitamina D<sub>3</sub>, el ergocalciferol no es equivalente al colecalciferol, porque la vida media del ergocalciferol es menor; por

ello se pueden dar dosis equivalentes si se da una pauta diaria, pero no conviene utilizar el ergocalciferol en bolos semanales (como recomiendan la KDOQI) porque es menos eficaz<sup>(35)</sup>.

2. Si se administran dosis muy elevadas de colecalciferol, se almacenan en el tejido adiposo y la conversión a calcifediol es más lenta; de hecho el paciente con un elevado índice de masa corporal responde peor.

3. Los sujetos deficientes responden mejor que los insuficientes.

**La suplementación con calcifediol presenta la ventaja de reponer directamente las concentraciones insuficientes y es el tratamiento de elección en los hepatópatas al no requerir la hidroxilación hepática.** Su vida media es más larga (2-3 semanas), por lo que obliga a espaciar su dosificación para no intoxicar. En general, exige un manejo más cuidadoso porque el calcifediol tiene más afección por la proteína transportadora (VDBP) que el calcitriol, y al administrarlo desplaza a este último, incrementando la proporción de calcitriol libre y favoreciendo así la toxicidad.

La corrección de la deficiencia nutricional es la forma más fisiológica y económica para asegurar el funcionamiento del mecanismo autocrino de la vitamina D. Al mismo tiempo, aunque de forma limitada, también estaríamos actuando a nivel endocrino al tratar el hiperparatiroidismo e hipovitaminosis D. Es más, el mantenimiento de unas adecuadas concentraciones de calcifediol sérico podría retrasar la aparición

de hiperparatiroidismo secundario en los estadios iniciales de la ERC, al no limitar el sustrato que llega a la célula tubular para hidroxilarse a calcitriol. No obstante, la corrección del hiperparatiroidismo secundario necesita algo más que vitamina D nativa y es necesario el tratamiento combinado con vitamina D (suplementación con vitamina D nutricional: colecalciferol o calcifediol, asociada a un activador del VDR).

La administración de un activador de VDR también supone beneficios adicionales sobre la activación autocrina al inducir la expresión de megalina y con ello mejorar la biodisponibilidad del calcifediol, al inducir la expresión de VDR en la célula y más aún, ante las grandes elevaciones del FGF-23 que tal vez también estarían inhibiendo la alfa-1-hidroxilasa extrarrenal.

La experiencia científica sobre la suplementación con vitamina D no es mucha y existe poca bibliografía sobre el tratamiento combinado con vitamina D. Vondracek<sup>(36)</sup> reúne, en una revisión sobre tratamiento combinado, los resultados obtenidos en 3 estudios prospectivos observacionales<sup>(37-39)</sup>, un estudio prospectivo de cohorte<sup>(40)</sup> y un estudio retrospectivo<sup>(41)</sup>. Entre ellos cabe destacar el estudio de Jean<sup>(39)</sup> que compara los datos registrados prospectivamente en pacientes incidentes y prevalentes en hemodiálisis durante 3 periodos de tiempo: 2004-2005, 2006-2007 y 2008-2009. En el transcurso de este tiempo, el porcentaje de pacientes incidentes en diálisis tratados con vitamina D nativa se incrementó de 11% a 58%, disminuyendo el porcentaje de hiperparatiroidismo secundario desde un 40% a un 12%, manteniendo igual el tratamiento con activador de VDR; en el grupo de pacientes prevalentes en diálisis, al incrementar el número de pacientes tratados con suplementos con vitamina D nativa de un 55% a un 91% se consiguió una reducción de hasta un 13% del hiperparatiroidismo secundario, asociada a una disminución muy significativa del tratamiento con activador del VDR.

En el estudio prospectivo de cohorte<sup>(40)</sup>, además de plantear el efecto de la suplementación con colecalciferol en 158 pacientes con ERC-5D sobre los niveles de PTH (que se reducen significativamente) evalúan otros efectos como beneficios sobre la inflamación (reducción significativa de la PCR ultrasensible), sobre el sistema cardiovascular (disminución significativa del pro-BNP y de la hipertrofia ventricular izquierda) y sobre el tratamiento (reducción significativa de las dosis del activador del VDR). La conclusión es que la suplementación con vitamina D nativa para mantener los valores de calcifediol sérico entre 20 y 30 ng/ml con o sin tratamiento con activador del VDR, es barata, parece segura y puede proporcionar beneficios adicionales para la salud de los pacientes con ERC-5; si bien se necesitan más estudios aleatorizados controlados para determinar la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de vitamina D nativa y activador del VDR en estos pacientes.

**A nivel práctico, la cuestión es hasta qué punto debemos empeñarnos en conseguir estos valores. Solo hay una respuesta; individualizar.**

- Existen numerosos factores (raza, grasa, insuficiencia biliar y pancreática, variabilidad estacional...) que explican la gran variabilidad individual en la respuesta al tratamiento.
- Lo más importante es controlar el tratamiento y garantizar el mantenimiento de un perfil adecuado de calcio y fósforo en sangre; no debemos olvidar que la curva dosis/respuesta para la vitamina D es bifásica ya que sus consecuencias, tanto por defecto como por exceso, son deletéreas.
- Si bien las dosis bajas de vitamina D (en rango fisiológico) ejercen acciones protectoras sobre la calcificación vascular en el contexto de la ERC, las dosis farmacológicas elevadas podrían favorecer la calcificación vascular.

## PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

### Situación clínica

- Paciente varón de 65 años con ERC grado 3B con nefropatía de origen no filiada y con importantes problemas vasculares.
- Hepatitis alcohólica avanzada.
- HTA desde hace 20 años.
- Diabetes mellitus desde hace 2 años.
- Analítica: calcio sérico 9,5 mg/dl, fósforo sérico 3,5 mg/dl, PTH 175 pg/m y vitamina D 7 ng/ml.

Ante el bajo nivel de vitamina D, su nefrólogo pauta Hidroferol® en ampollas de 0,266 mcg una vez por semana y cita a los dos meses.

El paciente va su farmacia y por no tener especificada claramente la dosificación de hidroferol aporta una ampolla de Hidroferol® Forte (3 mg).

Al mes ingresa en hospital por un cuadro de desorientación agudo y presenta la siguiente analítica: calcio sérico 13 mg/dl, fósforo sérico, 3,7 mg/dl, PTH 115 pg/m y vitamina D 55 ng/ml.

### Manejo del paciente

Ante la posible intoxicación por vitamina D y la hipercalcemia, se trata la hipercalcemia de forma conservadora y se suspende la vitamina D. El paciente mejora clínicamente y se da de alta con la siguiente analítica: calcio sérico 10 mg/dl, fósforo sérico 3,9 mg/dl, PTH 120 pg/m y vitamina D 25 ng/ml.

## Seguimiento

A los dos meses se vuelve a citar y presenta la siguiente analítica: calcio sérico 9,5 mg/dl, fósforo sérico 3,6 mg/dl, PTH 180 pg/m y vitamina D 10 ng/ml.

Tras esta analítica se decide tatar de nuevo con Hidroferol® 0,266 mcg en ampollas mensuales y citamos cada mes en consulta para asegurarnos que el paciente se lo toma. Tras dos meses de tratamiento presenta al siguiente analítica: calcio sérico 9,5 mg/dl, fósforo sérico 3,7 mg/dl, PTH 150 pg/m y vitamina D 25 ng/ml.

## Comentario

El caso muestra un paciente con una hipovitaminosis D que por error se trata con una dosis excesiva de vitamina D, que además al ser hepatópata su efecto se incrementa y el paciente se intoxica. Tras suspender el fármaco vuelven a bajar las concentraciones de vitamina D y a subir la PTH, y después de proporcionarle la dosis ajustada a su situación clínica conseguimos subir las concentraciones de vitamina D, controlar la PTH y no producir efectos secundarios.

## COMENTARIO DEL COORDINADOR

La excelente revisión de las Dras. Prados Garrido, Hernández García y Ramírez Gómez, pone de manifiesto una realidad abrumadora y varias cuestiones enormemente relevantes y atractivas.

La primera es que cada especialidad tiene una visión y una relación diferente con la hormona D. El punto de vista de cada una de las que componen esta serie de monografías por especialidad será una buena muestra. Para el nefrólogo, centrado en la patología renal, es obvio que la hormona D que se activa finalmente en el riñón, tiene efectos pleiotrópicos más allá de los consabidos sobre la absorción del calcio. Tanto o más interesante son los apuntes que nos hacen sobre el FGF-23 y la recientemente dilucidada, al menos parcialmente, regulación del metabolismo del fosfato, de la que hasta ahora teníamos una visión muy simplista, casi naif.

Aunque como endocrino puede haber algunos aspectos concretos que me gustaría matizar, como las diferencias entre hormona D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> o el rol del calcifediol en relación a estas, sí que me gustaría recalcar dos aspectos.

El primero de ellos tiene relación con el caso clínico que presentan. Prácticamente solo en casos de error y administración de dosis de choque (por cierto que con las evidencias disponibles hoy en día poco recomendables en general), en vez de las estándar de administración entre mensual a semanal, existe riesgo real de intoxicación. Incluso dosis que para mí deben emplearse con cuidado (equivalentes a Hidroferol® cápsulas blandas de forma semanal), como mucho elevan 25(OH)D a límites altos de la normalidad. En cualquier caso, una aproximación más cautelosa con dosis estándar mensuales (Hidroferol® cápsulas blandas o Hidroferol® viales o sus equivalentes en forma de vitamina D<sub>3</sub>) y ajuste posterior me parece más adecuada para el no experto.

El segundo aspecto tiene que ver con los potenciales efectos adversos de la suplementación, incluso con dosis juiciosas de vitamina D. Desde estudios ya clásicos como el *Woman's Health Initiative* sabemos que los suplementos de calcio y vitamina D se asocian a más riesgo de litiasis y, más recientemente, hemos conocido que la hipercalciuria, y mucho menos frecuentemente la hipercalcemia, pueden complicar el tratamiento con dosis normales-altas de hormona D. Aún más recientemente hemos conocido que dosis mensuales relativamente elevadas son capaces de aumentar el riesgo de caídas en ancianos, por lo que la recomendación de comenzar con dosis mensuales muy sensatas (un vial o cápsula blanda mensual) parece adecuado.

Por último, recalcar cómo de intenso ha sido el cambio en estos años en relación al hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal y la vitamina D, desde la visión de los años 90, hoy obsoleta, de que el calcitriol activo basta para evitarlo, al uso de agonistas del receptor sensor de calcio o de moduladores selectivos del receptor de vitamina D, siendo ya claramente el FGF-23 una diana terapéutica en la que estaremos actuando pronto.

En cualquier caso, una excelente revisión y un caso que ilustra lo importante que es poner el «apellido» de los fármacos, o cómo de sencillo es evitarlo utilizando nuevas formulaciones recientemente disponibles.

### Dr. Esteban Jódar Gimeno

Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica.  
Profesor Titular de Endocrinología  
Hospital Universitario Quiron Madrid.  
Universidad Europea de Madrid

# Bibliografía

- (1). Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008;118:3820-8.
- (2). Dawson-Hughes B. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
- (3). McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77.
- (4). Gómez Alonso C, Naves Diaz ML, Fernandez Martin JL, et al. Vitamin D levels and prevalence of secondary hyperparathyroidism in a Spanish population-based sample aged 54 to 89. *J Bone Mineral Res* 2001;16:s156.
- (5). Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: A disorder of growth. *Kidney Int* 1997;52:3-9.
- (6). Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001;81:239-97.
- (7). Slatopolsky E, Dusso A, Brown AJ. The role of phosphorus in the development of secondary hyperparathyroidism and parathyroid cell proliferation in chronic renal failure. *Am J Med Sci* 1999;317:370-6.
- (8). Hernández A, Concepción MT, Rodríguez M, Salido E, Torres A. High phosphorus diet increases preproPTH mRNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. *Kidney Int* 1996;50:1872-8.
- (9). Wang Q, Palnitkar S, Parfitt AM. Parathyroid cell proliferation in the rat. Effect of age, and of phosphate administration and recovery. *Endocrinol* 1996;137:4558-62.
- (10). Arnold A, Brown MF, Ureña P, Gaz RD, Sarfati E, Druke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 1995;95:2047-53.
- (11). Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate and vitamin D. *J Clin Invest* 1995;96:1786-93.
- (12). Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky E. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: Role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999;55:1284-92.
- (13). Mallick NP, Berlyne GM. Arterial calcification after vitamin D therapy in hyperphosphatemic renal failure. *Lancet* 1968;2:1316-20.
- (14). Drüeke TB, Rostand SG. Progression of vascular calcification in uremic patients: can it be stopped? *NDT* 2002;17:1365-8.
- (15). Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *New Eng J Med* 2000;342:1478-83.
- (16). Ogata H, Ritz E, Odoni G, Amann K, Orth SR. Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risks factors. *JASN* 2003;14:959-67.
- (17). Jono S, McKee MD, Murray CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87:10e-17e.
- (18). Alon US, Monzavi R, Lilien M, Rasoulpour M, Geffner ME, Yadin O. Hypertension in hypophosphatemic rickets: role of secondary hyperparathyroidism. *IPNA* 2003; 10-1007.
- (19). Bover J, Rodríguez M, Trinidad P, Jara A, et al. Factors in the development of secondary hyperparathyroidism during graded renal failure in the rat. *Kidney Int* 1994;45:953-61.
- (20). Picton ML, Moore PR, Mawer EB, et al. Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. *Kidney Int* 2000;58: 1440-9.
- (21). Gogusev J, Duchambon P, Hory B, et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997;51:328-36.
- (22). Colston K, Hirt M, Feldman D. Organ distribution of the cytoplasmic 1,25-dihydroxycholecalciferol receptor in various mouse tissues. *Endocrinology* 1980;107:1916-22.
- (23). Hewison M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitam Horm* 2011;86:23-62.
- (24). KDIGO. Clinical practice guideline for de Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2003.
- (25). Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- (26). Bachetta J, Dea L, Chun RF, et al. Fibroblast Growth Factor 23 inhibits extrarenal synthesis of 1,25-Dihydroxyvitamin D in human monocyte. *J Bone Miner Res* 2013;28:46-55.
- (27). Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo de la enfermedad renal crónica (CKD-MBD) Guías SEDYT. *Diálisis y trasplante* 2011;32:108-18.
- (28). Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22: 142-6.
- (29). Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among US adults. *J Bone Miner Res* 2009;24:935-42.
- (30). Bischoff-Ferrari HA, Stahelin HB, Dick W. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18:343-51.
- (31). Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
- (32). Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2010; 51:228-33.
- (33). Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. Guías SEN. *Nefrología* 2011;31:3-32.
- (34). Bowler-Brolsna EM, Bischoff-Ferrari HA, Bouillon R. Vitamin D: do we get enough? *Osteoporosis Int* 2013;24:1567-77.
- (35). Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387-91.
- (36). Vondraseck SF, Hoody DW. Combination vitamin D therapy in stage 5 chronic kidney disease. *Ann Pharmacother* 2011;45:1011-5.
- (37). Jean G, Terrat JC, Vanel T. Daily oral 25-hydroxycholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in haemodialysis patients: Effects on mineral metabolism and bone markers. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3670-8.
- (38). Tokmak F, Quack I, Schieren G. High dose cholecalciferol to correct vitamin D deficiency in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:4016-20.
- (39). Jean G, Vanel T, Terrat JC, Chazot C. Prevention of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients; the key role of native vitamin D supplementation. *Hemodial Int* 2010;14:486-91.
- (40). Matias PJ, Jorge C, Ferrerira C. Cholecalciferol supplementation in haemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:905-11.
- (41). Saab G, Young DO, Gincheman Y, Giles K, Norwood K, Coyne DW. Prevalence of vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2007;105:C132-C138.

# HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D todos

**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 establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. 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. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable (30-60 ng/ml). 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), hipercalcemia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). - Litiasis cálcica. - Hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** - Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio. - Insuficiencia hepática o biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. - Insuficiencia renal: Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. - Insuficiencia cardíaca: Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. - Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxicalcitriol va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcitriol. - 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 u/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 calcifediol desde su precursor 7-dehidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyen 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 (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. - Glucosídeos 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. - **Durazolam, tiacizidol:** 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 hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamil:** 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 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 ( $\geq 1/1.000$  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:** Pnecreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalcemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos cardíacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progrese se puede producir anorexia. **Trastornos hepatobilares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorea, 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: rinorea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retraso del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, 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: 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: 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-hidroxicilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos diana (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. **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 supravulvar, 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 blister de Al-Al o en blister 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.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-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 blandas: 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

NUEVA Y ÚNICA  
presentación de  
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

35  
años

DE EXPERIENCIA  
EN LA PREVENCIÓN  
Y TRATAMIENTO DE LA  
HIPOVITAMINOSIS D

## La vitamina D siempre

RENTABILIDAD

**53% AHORRO\***

FINANCIADO POR EL SNS

APTO PARA  
CELÍACOS

SIN  
LACTOSA

Cada cápsula contiene 16.000 UI (0,266 mg)



10 cápsulas blandas

\* Según ficha técnica Hidroferol® frente a otros compuestos con colecalciferol.