

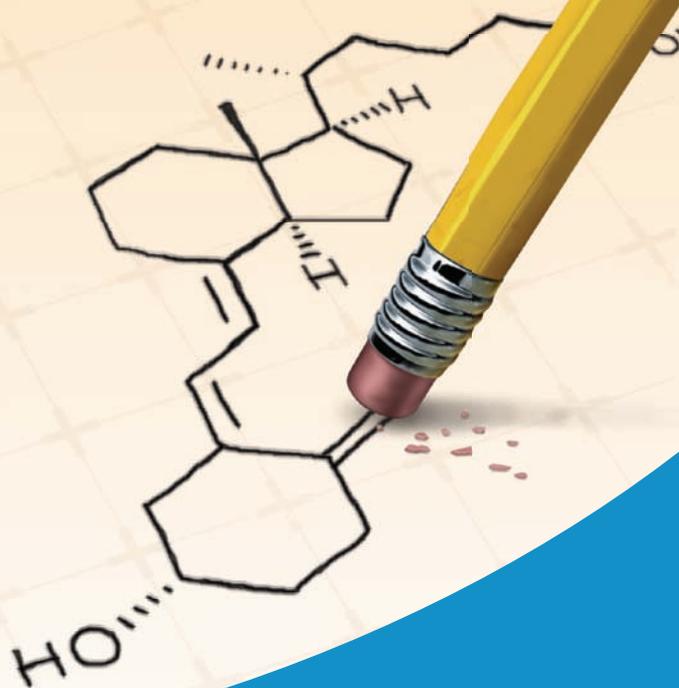
SITUACIONES CLÍNICAS

Déficit de Vitamina D

Obesidad y Síndrome Metabólico

Dr. Miguel Ángel Sánchez Rosado

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Policlínica López de Hoyos, Madrid
Centro Médico Somosaguas, Pozuelo de Alarcón



Obesidad y Síndrome Metabólico

Dr. Miguel Ángel Sánchez Rosado

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Policlínica López de Hoyos. Madrid
Centro Médico Somosaguas. Pozuelo de Alarcón

Hipovitaminosis D y obesidad: asociación entre dos pandemias del siglo XXI

La carencia de vitamina D ha alcanzado proporciones epidémicas, debido principalmente a nuestra forma de vida sedentaria, en ambientes cerrados, y al hábito de evitar el sol para protegernos del cáncer de piel¹.

La obesidad, el síndrome metabólico (SM) y la diabetes tipo 2 son las causas más frecuentes de morbimortalidad cardiovascular (CV). Todas estas patologías, así como el síndrome de ovario poliquístico (SOP) tienen como nexo de unión la resistencia a la insulina¹.

En los últimos años, múltiples evidencias, desde diferentes campos y perspectivas, apoyan la conclusión de que existe una fuerte interrelación entre hipovitaminosis D y enfermedades cardiometabólicas².

Déficit de vitamina D

Algunas de estas evidencias recogidas de revisiones y estudios recientes, se indican a continuación:

- Se ha implicado al déficit de vitamina D en la etiología de la **diabetes tipo 2**, el **SOP** y la **enfermedad CV**, asociándose hipovitaminosis D con los factores de riesgo CV, a saber, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión e inflamación crónica de bajo grado¹.
- Existe una correlación significativa entre déficit de vitamina D y mortalidad por eventos cardiovasculares como insufi-

ciencia cardiaca, infarto de miocardio, muerte súbita cardiaca, ictus, fibrilación auricular y enfermedad vascular periférica².

- Se ha constatado que la carencia de vitamina D juega un papel clave en la **fisiopatología del SM** y en el **incremento del riesgo cardiovascular**, al producir un aumento de la resistencia a la insulina y obesidad, así como activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que es causa de hipertensión³.
- El descubrimiento de que el receptor de vitamina D se expresa en una gran variedad de células del organismo, incluyendo las beta-pancreáticas, vasculares, miocárdicas e inmunológicas, indica que la hipovitaminosis D también está implicada en la **patogenia del SM**³.
- Se ha encontrado una correlación positiva entre niveles de vitamina D y de **adiponectina**, que es una adipocitoquina vasculoprotectora⁴.
- Los resultados de un reciente metaanálisis indican que los **obesos** tienen mayor prevalencia de estados carenciales de vitamina D⁵.
- De los 5 estudios realizados en España que he recogido, los ensayos iniciales circunscribían los déficits de vitamina D al obeso mórbido⁶ y al SM de la obesidad mórbida⁷. Dos posteriores, uno trasversal⁸ y otro prospectivo⁹, concluyen respectivamente que existe asociación (independiente del grado de obesidad) entre hipovitaminosis D y SM⁸, y que el déficit de vitamina D se asocia a aumento en el riesgo de desarrollar obesidad⁹. Otro estudio trasversal más reciente corrobora que existe asociación significativa entre déficit de vitamina D y SM¹⁰.
- Se ha observado, en la población general, que existe relación gradual entre el índice de masa corporal, o más específicamente **adiposidad**, y el estatus de vitamina D¹¹.

Las causas de la asociación hipovitaminosis D-obesidad se están elucidando

Se han propuesto varias hipótesis para explicar los posibles mecanismos por los que en el estado de obesidad aparecen alteraciones en el sistema endocrino de la vitamina D.

- La explicación más plausible es la secuestración de la vitamina D en el tejido adiposo, siendo otras hipótesis la dilución en el mayor volumen del obeso o mecanismos de retroalimentación negativa a partir de la elevación de la 1,25-dihidroxitamina D₃¹¹.
- Otros autores son de la opinión de que los sujetos más pesados realizan menos actividades al aire libre que los indi-

viduos más ligeros, y que además se cubren con mayor cantidad de ropa, por lo que tienen una exposición más reducida a la radiación solar que limita la producción endógena de calciferol en la piel¹¹.

- Una hipótesis curiosa es la llamada «repuesta de invierno», que consiste en la acumulación de grasa (obesidad) e inducción de un metabolismo de invierno (síndrome metabólico), motivadas por la caída de la vitamina D circulante. Basándonos en esta hipótesis, sería posible revertir la prevalencia creciente de obesidad mediante la mejora del estatus de vitamina D¹².

Es necesario aportar soluciones al problema y monitorizar su impacto

Podemos aportar las soluciones al problema que nos ocupa, esto es, la asociación de hipovitaminosis D con obesidad y síndrome metabólico, desde dos perspectivas distintas, con prioridades diferentes:

1. La prioridad de detectar y tratar el déficit de vitamina D es alta en el paciente obeso o con síndrome metabólico:

Existe evidencia de que la hipovitaminosis D en pacientes obesos se comporta ya desde la edad juvenil como factor de riesgo para desarrollar resistencia a la insulina y diabetes tipo 2¹³, siendo además bien conocida la asociación entre obesidad y disminución de las concentraciones plasmáticas de 25(OH) vitamina D (calcifediol)¹⁴. Los adultos obesos tienen un riesgo elevado de déficit de vitamina D porque el tejido adiposo secuestra esta vitamina liposoluble.

Pensemos en este tipo de pacientes como un grupo de riesgo para un probable déficit de vitamina D, y tratémoslo cuanto antes porque, además del incuestionable beneficio musculoesquelético que obtendremos, presumiblemente contribuiríamos a reducir su riesgo CV.

Déficit de vitamina D

Con la mejora de las concentraciones plasmáticas de calcifediol en el obeso, podríamos aliviar la carga de la resistencia a la insulina¹⁵; y, dada la dificultad de reducir el peso en un gran número de pacientes obesos, suplementar con vitamina D sería una forma práctica y económica de reducir el riesgo de la diabetes, lo cual se ha podido verificar mediante metaanálisis¹⁶.

Si tomamos en cuenta la comorbilidad asociada al déficit de vitamina D¹⁻⁴ y la eficacia y bajo coste de la suplementación con vitamina D, es recomendable que en pacientes con obesidad o síndrome metabólico se determinen y monitoricen siempre los niveles de calcifediol, al objeto de administrarles los suplementos que necesiten para alcanzar niveles normales.

2. La prioridad es intermedia en sujetos no obesos:

Dada la evidencia creciente de que, a través del incremento en la resistencia a la insulina, la hipovitaminosis D está implicada en la etiología de la obesidad, la diabetes tipo 2 y la enfermedad CV^{1,17}, sumándose a los otros factores prevenibles de riesgo CV ya conocidos, pensemos también en la oportunidad de tratar un posible déficit en individuos no obesos.

Para diagnosticar un déficit y monitorizar el impacto del tratamiento, el mejor indicador de los depósitos totales de vitamina D en el organismo de que disponemos es el calcifediol o 25(OH) vitamina D en suero¹⁸, cuyo estatus puede estar en una de las tres situaciones siguientes¹⁸ (Figura 1):

- **Deficiencia:** niveles por debajo de 20 ng/ml.
- **Insuficiencia:** niveles entre 20 y 30 ng/ml.
- **Niveles suficientes:** por encima de 30 (hasta 50) ng/ml.

Las guías de la Sociedad Americana de Endocrinología establecen que los **adultos entre 19 y 70 años requieren al menos 600 UI/día de vitamina D**; sin embargo, para incrementar los niveles de calcifediol consistentemente por encima de 30 ng/ml, pueden necesitarse de 2000 hasta 4000 UI/día de vitamina D en caso de una deficiencia importante¹⁸.

Una regla orientativa –utilizada en práctica clínica– para dosificar la vitamina D en adultos en normopeso con insuficiencia o deficiencia es administrar 100 UI/día por cada incremento de una unidad de 25-OH-vitamina D₃ (en ng/ml) que se precise para alcanzar el nivel de 30 ng/ml.

En personas obesas se precisan dosis dobles o triples¹⁸, dado que la respuesta de los niveles plasmáticos de calcifediol está directamente relacionada con el tamaño corporal, lo que implicaría un requerimiento de ~2,5 UI/kg/día por cada incremento de una unidad de calcifediol (en ng/ml)¹⁹.

FIGURA 1

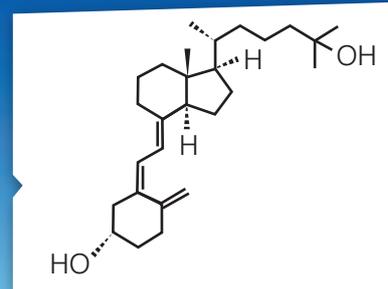
Estatus de 25(OH) vitamina D

25(OH) vitamina D (ng/ml)	Diagnóstico
<20	Deficiencia de vitamina D
20-30	Insuficiencia de vitamina D
>30	Niveles suficientes de vitamina D

- La adecuada suplementación de vitamina D en forma de calcifediol (Figura 2) permite, dada su vida media de 18 a 21 días²⁰, una dosificación semanal, quincenal o mensual, constituyendo una forma fácil, cómoda y coste-efectiva de tratar el déficit de vitamina D, lo que puede contribuir a mejorar la adherencia del paciente al tratamiento.
- Los pacientes en tratamiento con vitamina D deben también mantener una ingesta diaria de ~1 gramo de calcio (alimentación más suplementación).

FIGURA 2

Estructura molecular del calcifediol



Bibliografía

1. Mousa A et al. Vitamin D and Cardiometabolic Risk Factors and Diseases. *Minerva Endocrinologica* 2015 Feb 25.
2. Ciccone MM. Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2015;16:16-20.
3. Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. *Diabetes Metab Syndr*. 2015 Mar 6.
4. Stokić E et al. Vitamin D and Dysfunctional Adipose Tissue in Obesity. *Angiology*. 2014 Jul 22.
5. Pereira-Santos M et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16:341-9.
6. Ybarra J et al. Hypovitaminosis D and morbid obesity. *Nurs Clin N Am*. 2007;42:19-27.
7. Botella-Carretero JI et al. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr*. 2007;26:573-80.
8. Miñambres I et al. The association of hypovitaminosis D with the metabolic syndrome is independent of the degree of obesity. *ISRN Endocrinol*. 2012;2012:691803
9. González-Molerol et al. Hypovitaminosis D and incidence of obesity: a prospective study. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67:680-2.
10. Gradillas-García A et al. Relación entre el déficit de vitamina D y el síndrome metabólico en población adulta de la Comunidad de Madrid. *Endocrinología y Nutrición* 2015 Jun;62(6).
11. Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc*. 2015;74:115-24.
12. Foss YJ. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Med Hypotheses*. 2009;72:314-21.
13. Gutiérrez-Medina S et al. High prevalence of vitamin D deficiency among Spanish obese children and adolescents *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:229-35.
14. Soskić S et al. The relationship between vitamin D and obesity. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1197-9.
15. Kabadi SM et al. Joint effects of obesity and vitamin D insufficiency on insulin resistance and type2 diabetes: results from the NHANES 2001-2006. *Diabetes Care*. 2012;35: 2048-54.
16. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:1005-15.
17. Li YX, Zhou L. Vitamin D Deficiency. *Obesity and Diabetes* 2015; 61;35-8.
18. Holick MF et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:1911-30.
19. Drincic A et al. 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D₃ supplementation among obese adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4845-51.
20. Ficha Técnica de Hidroferol. Julio 2013.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Hidroferol 0,266 mg solución oral. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ampolla contiene 0,266 mg (266 microgramos) de Calcifediol (15,960 UI de vitamina D). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución oral. Líquido transparente, ligeramente amarillento, viscoso y libre de impurezas visibles. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: osteodistrofia renal y problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología: La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis se determinará según el tipo de paciente y la indicación terapéutica; se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. En general, la determinación de 25(OH)D se considera la mejor forma para diagnosticar la deficiencia. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En personas sanas, las concentraciones séricas suelen ser de 25 a 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol; una vez estabilizado este valor se interrumpirá el tratamiento o se disminuirá la dosis, pudiendo también administrar dosis de mantenimiento si se considera necesario. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. - Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una ampolla bebible (0,266 mg de calcifediol) cada 5-6 días. - Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una ampolla bebible de 0,266 mg de calcifediol al mes. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración:** Via oral. Agitar antes de usar. El contenido de la ampolla se puede tomar sólo o diluido en agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6. - Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalcemia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). - Litiasis cálcica. - Hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** - Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se 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-hidroxiolasa 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 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 colestero: 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 calcitriol desde su precursor 7-desihidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - **Fenitoína, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - **Glicósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. - **Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat,** que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. - Algunos antibióticos, como la penicilina, la neomicina y el cloramfenicol, pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - **Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - **Corticosteroides:** contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo: No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg solución oral durante el embarazo. **Lactancia:** El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol solución oral no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generarse, 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, hiperclosterolemia. **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 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: nefrocalcosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperclosterolemia 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, hipotenia (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, nefrocalcosis, 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, hiperclosterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de líquidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodilisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca 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-hidroxiolasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroides (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 paratiroides) por unión a proteínas específicas del plasma. La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroides: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroides. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Absorción: El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 80%. Distribución: El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25(OH)D reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (60 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por periodos prolongados. Eliminación: el calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Tricairilato de glicerilo Acetato de alfa-tocoferol. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 10 ampollas de vidrio topacio de 1,5 ml con banda blanca autorrompible. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14 48940 Leioa (Vizcaya). **8. NÚMERO (S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 53.683. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 01/10/1977. Fecha de la última renovación: 21/01/2011. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Julio/2013.

HIDRO1151515



HIDROFEROL®

CALCIFEDIOL/25-OH-D3

La vitamina D todos



FAES FARMA

¿Cuántos de sus pacientes
padecen
hipovitaminosis D?



HIDROFEROL®

CALCIFEDIOL/25-OH-D3



La vitamina D todos