

SITUACIONES CLÍNICAS

Déficit de Vitamina D

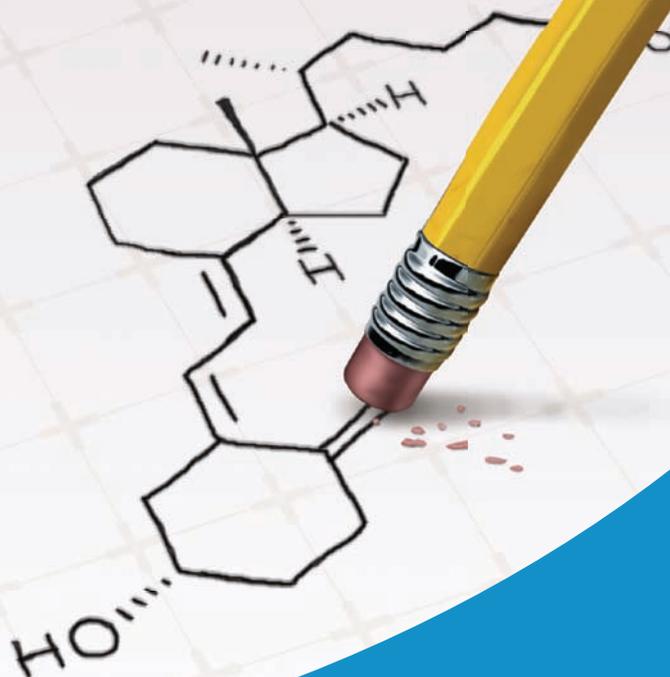
Paciente diabético

Dr. Pedro Mezquita Raya

Servicio de Endocrinología.
Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería
Clínica San Pedro. Almería

Dra. Rebeca Reyes García

Servicio de Endocrinología, Clínica San Pedro. Almería
Unidad de Endocrinología, Hospital Rafael Méndez. Murcia



Situaciones clínicas

Déficit de vitamina D

Paciente diabético

Dr. Pedro Mezquita Raya

Servicio de Endocrinología
Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería
Clínica San Pedro. Almería

Dra. Rebeca Reyes García

Servicio de Endocrinología,
Clínica San Pedro. Almería
Unidad de Endocrinología, Hospital Rafael Méndez. Murcia

Repercusiones clínicas del déficit de vitamina D

La vitamina D es esencial para el desarrollo y mantenimiento de una correcta salud ósea, ya que interviene tanto en la absorción intestinal del calcio como en la mineralización del tejido óseo. La vitamina D se sintetiza en la piel tras su exposición a la radiación ultravioleta (vitamina D₃ o colecalciferol) mientras que la vitamina D obtenida de fuentes dietéticas puede ser vitamina D₃ o vitamina D₂ (ergocalciferol) (Figura 1). La síntesis de vitamina D en respuesta a la exposición solar es variable según la hora, la latitud y el color de la piel. La aplicación de protector solar con un factor de protección solar (FPS) de 8 reduce la producción cutánea de vitamina D en más del 90% y en más del 99% con un FPS de 15¹.

Las fuentes nutricionales de vitamina D son limitadas (pescados grasos como salmón, sardinas, caballa, huevos e hígado). Otra fuente dietética son los alimentos enriquecidos, aunque en muchos de ellos el aporte de vitamina D es bajo, por lo que en situaciones de déficit será necesaria la suplementación farmacológica en la mayoría de los casos.

Debido al bajo aporte de vitamina D en los alimentos, será necesario el uso de suplementos en la mayoría de los casos

Déficit de vitamina D

Según las recomendaciones de la *Endocrine Society*² (Tabla 1), en menores de 18 años la ingesta mínima recomendada es de 600 UI/día, aunque para conseguir concentraciones adecuadas pueden ser necesarias

FIGURA 1

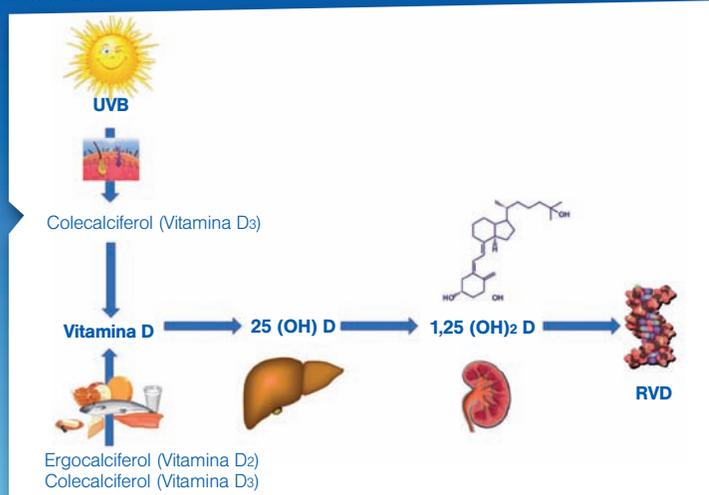


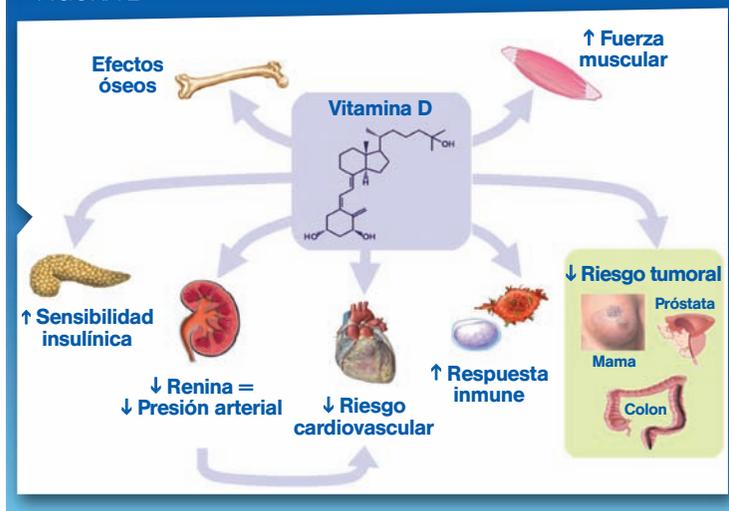
TABLA 1

Ingesta recomendada de vitamina D según las recomendaciones de la *Endocrine Society*

Edad (años)	Ingesta recomendada	Para conseguir 25-OH vitamina D >30 ng/ml
0-1	400 UI	1.000 UI
1-18	600 UI	1.500-2.000 UI
19-50	600 UI	1.500-2.000 UI
51-70	600 UI	1.500-2.000 UI
>70 años	800 UI	1.500-2.000 UI

Adaptada de referencia 2

FIGURA 2



hasta 1.000 UI/día. En mayores de 18 años la ingesta mínima recomendada es 800 UI/día aunque pueden requerir hasta 1.500-2.000 UI/día para alcanzar el objetivo recomendado, concentraciones séricas superiores a 30 ng/ml².

La amplia distribución tisular de los receptores para vitamina D ha despertado un gran interés por sus efectos extraóseos (Figura 2). Las investigaciones se han centrado en el papel de la vitamina D en la fuerza y en la función muscular, en la función inmune incluyendo el desarrollo de enfermedades autoinmunes y neoplasias, en las enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus (DM) y la obesidad, y en la enfermedad cardiovascular.

Aunque la participación de la vitamina D en estas patologías se ha comprobado en modelos preclínicos y en estudios animales, la evidencia procedente de estudios clínicos es más escasa y en la mayoría de los casos no es totalmente concluyente.

Vitamina D y diabetes mellitus tipo 2

Tanto los receptores para 1,25-OH vitamina D como las enzimas necesarias para activar la vitamina D están presentes en todos los tejidos implicados en la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2): las células beta, el hígado, el tejido adiposo y el músculo³. Existen diferentes datos epidemiológicos que muestran la relación entre vitamina D y DM2. Se ha descrito una variación estacional del control glucémico tanto en sujetos sanos como en individuos con DM2, con un empeoramiento durante el invierno y la primavera⁴, y en mujeres con una mayor exposición solar el riesgo de desarrollar DM2 es un 30% inferior que en las mujeres con una exposición solar inferior⁵. Los estudios de asociación muestran en su mayoría una relación entre el déficit de vitamina D y la DM2, aunque en esta relación intervienen también factores ambientales li-

gados con ambas entidades como el sedentarismo, la obesidad, y los hábitos alimentarios, que pueden actuar como factores de confusión.

En cuanto a los estudios de intervención, la evidencia actual no es totalmente concluyente, aunque están en marcha ensayos clínicos que aclararán este aspecto. En un amplio estudio prospectivo⁶ la suplementación con al menos 800 UI de vitamina D y 1.200 mg de calcio (comparado con un aporte menor de 400 UI y 600 mg respectivamente) se correlacionó de forma inversa con el desarrollo de diabetes durante el seguimiento. Otros estudios de intervención han confirmado el efecto positivo de la suplementación con vitamina D sobre la tolerancia a la glucosa o el desarrollo de DM2, aunque solo en sujetos con déficit de vitamina D⁷.

También existen datos positivos acerca de la relación entre vitamina D y función arterial. Diferentes estudios realizados en sujetos sanos, con obesidad, y con DM2, han demostrado una asociación entre concentraciones bajas de vitamina D y una mayor rigidez arterial⁸, un parámetro relacionado con el riesgo futuro de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. En otro estudio reciente⁹, las concentraciones de vitamina D se asocian de forma inversa con la autofluorescencia de la piel, una medida no invasiva de los productos de glicación avanzada, los cuales se han relacionado con el desarrollo de complicaciones vasculares.

Vitamina D y diabetes mellitus tipo 1

En los estudios epidemiológicos se muestra una relación positiva y dosis-dependiente entre la suplementación con vitamina D en etapas tempranas de la vida y un menor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en edades posteriores¹⁰. También se ha publicado que la suplementación con fuentes dietéticas (aceite de hígado de bacalao) durante el embarazo se relaciona con una menor incidencia posterior de DM1 en la descendencia. Los datos de los estudios de intervención en sujetos con DM1 ya diagnosticada son escasos, y en ellos no se ha demostrado ningún efecto sobre los requerimientos de insulina¹⁰.

Tomando en conjunto estos datos, la opinión de los expertos³, en el momento actual, es que se debe evitar el déficit de vitamina D en sujetos con riesgo de desarrollar DM2. Esta recomendación podría aplicarse a personas con obesidad, mujeres con antecedente de diabetes gestacional, y en sujetos con antecedentes familiares de diabetes. Para ello y según las recomendaciones internacionales² sería suficiente con utilizar dosis bajas de vitamina D (500-1.000 UI/día). Además, la suplementación en mujeres embarazadas y niños podría contribuir a una menor incidencia de DM1.

Vitamina D y salud ósea en la diabetes mellitus

En los pacientes con DM la consecución y mantenimiento de concentraciones adecuadas de vitamina D es de gran relevancia, ya que son sujetos con un mayor riesgo de baja masa ósea y de fracturas por fragilidad.

Las siguientes situaciones suponen un riesgo de déficit de vitamina D y de pérdida ósea, por lo que se recomienda tratar con 800-1.000 UI/día de vitamina D para conseguir concentraciones >30 ng/ml

Déficit de vitamina D

En la DM1, existe un descenso de la densidad mineral ósea y un aumento del riesgo de fractura, especialmente de cadera (entre 6 y 8 veces), aunque también de fracturas no vertebrales¹¹. Este incremento es superior al esperado por la disminución observada en la densidad mineral ósea, medida por densitometría, es independiente de las concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y aumenta cuando existen complicaciones microvasculares o afectación macrovascular. En la DM2 también se ha descrito un aumento del riesgo de fracturas no vertebrales (muñeca, pie, cadera), a pesar de la existencia de una mayor densidad mineral ósea.

Por tanto, los pacientes con DM pueden considerarse como sujetos con un riesgo aumentado de osteoporosis y/o fracturas por fragilidad, por lo que se recomienda garantizar un adecuado aporte de calcio y vitamina D para conseguir concentraciones séricas de 25-OH vitamina D superiores a 30 ng/ml¹² (Tabla 2). La corrección del déficit de vitamina D es de especial interés en pacientes ancianos o con comorbilidades de la diabetes como las complicaciones microvasculares, donde el riesgo de caídas es mayor¹². Se han descrito como factores de riesgo para caídas y fracturas por fragilidad la edad avanzada, una menor actividad física, la presencia de neuropatía periférica y autonómica, la disminución de la visión y la deficiencia de vitamina D¹³.

TABLA 2

Recomendaciones del Grupo de trabajo de Osteoporosis y Metabolismo óseo de la SEEN

Tratamiento con vitamina D en diferentes enfermedades

- Diabetes
- Hiperparatiroidismo primario
- Hipertiroidismo
- Déficit de hormona de crecimiento, insuficiencia suprarrenal
- Hipogonadismo
- Tratamiento hormonal de cáncer de mama o de próstata
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enfermedad celiaca

Adaptada de referencia 12

La determinación sérica de 25-OH vitamina D es el mejor indicador de la suficiencia de vitamina D, aunque puede no estar accesible en todos los ámbitos de la atención sanitaria. En el contexto de la elevada prevalencia de déficit de vitamina D en España¹⁴, y teniendo en cuenta la adecuada relación riesgo-beneficio del tratamiento con vitamina D a dosis moderadas (500-1.000 UI/día), puede recomendarse la suplementación sin necesidad de tener disponible esta medida. Consideramos que esta favorable relación riesgo-beneficio y la evidencia disponible en el momento actual permiten extender esta recomendación a sujetos con riesgo de desarrollar DM, y también a aquellos ya diagnosticados, para favorecer una correcta salud ósea.

Bibliografía

1. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Regular use of sunscreen on vitamin D levels. Arch Dermatol 1995;131:1337-9.
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30.
3. Mathieu C. Vitamin D and diabetes: Where do we stand? Diab Res Clin Pract 2015;108:201-9.
4. Behall KM, Scholfield DJ, Hallfrisch JG, Kelsay JL, Reiser S. Seasonal variation in plasma glucose and hormone levels in adult men and women. Am J Clin Nutr 1984;40:1352-6.
5. Lindqvist PG, Olsson H, Landin-Olsson M. Are active sun exposure habits related to lowering risk of type 2 diabetes mellitus in women? A prospective cohort study. Diab Res Clin Pract 2010;90:109-14.
6. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willet WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2006;29:650-6.
7. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. Endocrinol Metab Clin N Am 2014;43:205-32.
8. Jha P, Dolan LM, Khoury PR, Urbina EM, Kimball TR, Shah AS. Low serum vitamin D levels are associated with increased arterial stiffness in youth with type 2 diabetes. Diabetes Care 2015;38:1551-7.
9. Krul-Poel YH, Agca R, Lips P, van Wijland H, Stam F, Simsek S. Vitamin D status is associated with skin autofluorescence in patients with type 2 diabetes mellitus: a preliminary report. Cardiovasc Diabetol 2015;14:89.
10. Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: the odd couple. Trends Endocrinol Metab 2013;24:561-8.
11. Hamann C, Kirschner S, Günther KP, Hofbauer LC. Bone, sweet bone—osteoporotic fractures in diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2012;8:297-305.
12. Reyes-García R, García-Martín A, Varsavsky M, Rozas-Moreno P, Cortés-Berdonces M, Luque-Fernández I, et al. Actualización de las recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades endocrinas y nutricionales. Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la SEEN. Endocrin Nutr. 62:e47-e56.
13. Pedro Mezquita-Raya, Rebeca Reyes-García, Óscar Moreno-Pérez, Manuel Muñoz-Torres, Juan Francisco Merino-Torres, Juan José Gorgojo-Martínez, et al. Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Endocrinol Nutr 2013;60:517e1-517.
14. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency, a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008; 87:1080S-6S.

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, fosfatasas alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasas 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 parathormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. - **Cálculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. - En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. - Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. - Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. - El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. - **Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-dehidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - **Fenitoína, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - **Glucósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. - Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la **colestiramina, el colestipol o el orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. - Algunos antibióticos, como la **penicilina, la neomicina y el cloramfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginoso, por antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos y hipercalcemia. - **Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - **Corticosteroides:** Contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo:** No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg solución oral durante el embarazo. **Lactancia:** El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol solución oral no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pandeiroitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos cardíacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progresa se puede producir anorexia. **Trastornos hepato biliares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** **Síntomas:** La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia 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, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos: la fosfatasas 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 sincope, 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 hemodiálisis 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 paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos destinatarios (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroides: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Absorción: El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 80 %. Distribución: El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25(OH)D reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (60 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por períodos prolongados. Eliminación: el calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Tricaprilato de glicerilo Acetato de alfa-tocoférol. **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 tapado 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.



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