

SITUACIONES CLÍNICAS

Déficit de Vitamina D

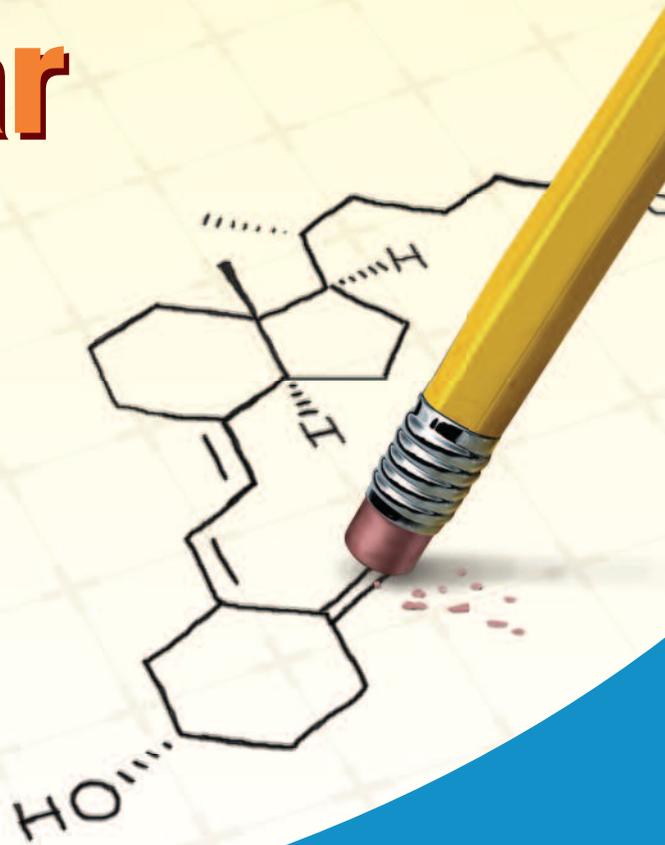
Protección solar

Dr. Arturo Pretel Pretel

Médico de Familia
Consultorio Médico Alameda de Osuna. Madrid

Dra. Paula Pretel Ruiz

Residente 3º. Servicio de Reumatología
Hospital Univ. Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid



Protección solar

Dr. Arturo Pretel Pretel

Médico de Familia
Consultorio médico Alameda de Osuna. Madrid

Dra. Paula Pretel Ruiz

Residente 3º. Servicio de Reumatología
Hospital Univ. Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

La vitamina D y sus metabolitos juegan un papel fundamental en el metabolismo óseo y en la homeostasis del calcio, y podríamos considerarla más como una hormona que una vitamina ya que, en condiciones adecuadas, puede sintetizarse de manera endógena. Enfermedades por déficit severo de vitamina D como el raquitismo o la osteomalacia no son hoy en día enfermedades frecuentes, excepto en poblaciones con escasez de alimentos con vitamina D o

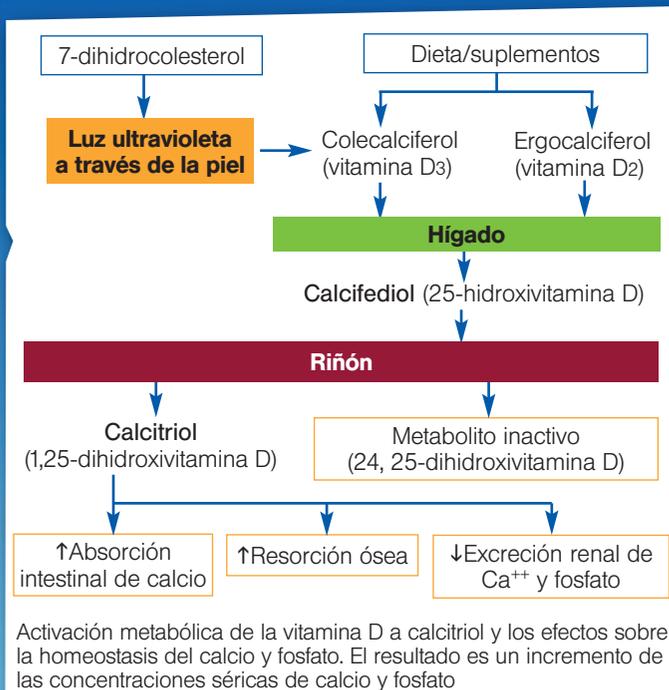
con baja exposición solar. Sin embargo, la deficiencia subclínica de vitamina D se produce incluso en los países desarrollados y se asocia con la osteoporosis, con el consiguiente aumento del riesgo de fracturas. Por ello, **el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de vitamina D es importante para la salud musculoesquelética e incluso para la salud extraesquelética, incluyendo el sistema inmune y cardiovascular, entre otros.**

Metabolismo

Cuando un fotón de radiación ultravioleta B (UVB) atraviesa la piel, fotoisomeriza el 7-dihidrocolesterol (7-DHC) a precalciferol (previtamina D₃), que es rápidamente convertido a colecalciferol (vitamina D₃), y se almacena en la grasa corporal. Por otro lado, la vitamina D₂ (ergocalciferol) se puede ingerir con los alimentos, como en pescados y vegetales, y

una vez ingerido, sigue el mismo camino que la vitamina D₃. Ambas formas entran en la circulación a través de proteínas fijadoras de la vitamina D y requieren una conversión enzimática para ser biológicamente activas; así, son hidroxiladas en primer lugar en el hígado, produciendo calcifediol (25-hidroxitamina D, 25[OH]D), que **es la forma de vitamina D más abundante en sangre, y por lo tanto, el mejor índice de medición de esta vitamina.** El calcifediol es hidroxilado de nuevo en el riñón a la forma más activa, el calcitriol (1,25-dihidroxitamina D) (Figura 1).

FIGURA 1
Vías de síntesis de la vitamina D



Fuentes

Son muy pocos los alimentos que contienen vitamina D, por lo que la síntesis cutánea es la principal fuente natural de vitamina D para el organismo. Este sistema es sumamente eficiente, y se estima que la exposición de los brazos y la cara es equivalente a la ingestión de 200 UI de vitamina D por día¹.

Aunque la duración de la exposición al sol necesaria para obtener esta equivalencia es difícil de predecir, (varía según tipo de piel de la persona, latitud, estación del año, hora del día)², se ha sugerido que la exposición de 5-30 minutos, dos veces a la semana, podría producir niveles adecuados de vitamina D en individuos de raza blanca³. En ningún caso la exposición prolongada a la luz solar podría producir niveles tóxicos de vitamina D, ya que la luz solar induce la producción de melanina, lo que reduce la producción de vitamina D₃ en la piel.

Requerimientos

La síntesis cutánea de vitamina D puede verse disminuida, en contra de lo que cabría esperar, en los meses de verano, ya que el uso de protección solar bloquea eficazmente la penetración de la luz UV en la piel. El mayor uso de estos protectores en la sociedad, y la menor exposición al sol, han hecho que cada vez se dependa más de los suplementos orales de vitamina D. La exposición casual al sol, en condiciones normales, debe producir la suficiente vitamina D para evitar el raquitismo, aunque este hecho está influenciado por factores como: la localización geográfica, estación del año, el uso de fotoprotección y el fototipo del individuo expuesto.

Los requerimientos de vitamina D y su capacidad de síntesis cutánea también dependerán de las enfermedades y las medicaciones concomitantes. La concentración idónea de 25(OH)D en el suero para un estado normal de salud no ha sido establecida con rigor para la población general. Según algunos investigadores, para la mayoría de los individuos los niveles correctos están por encima de 20 ng/ml (50 nmol/l), pero otros sugieren que solo es a partir de 30 ng/ml (75 nmol/l) cuando se disminuye el riesgo de fracturas⁴.

El déficit subclínico de vitamina D es muy frecuente, considerándose niveles de 25(OH)D en suero por debajo de 20 ng/ml (50 nmol/l); en un estudio publicado en 2011 hasta un 41% de los adultos tenían niveles bajos⁵.

Los adultos que no tienen una exposición solar regular y efectiva al año deberían consumir al menos 600-800 UI de vitamina D. Las personas mayores que no salgan al exterior y demás grupos de riesgo de déficit necesitarán mayores cantidades⁶.

Déficit nutricional y síntesis cutánea disminuida

En los países desarrollados, parte de la vitamina D proviene de alimentos ricos en esta vitamina (levaduras y pescados grasos principalmente) o de alimentos reforzados (leches, cereales), por lo que puede haber déficit si hay aporte escaso de estos alimentos o síndromes malabsortivos. La vitamina D restante, más del 90%, se sintetiza en la piel bajo la influencia de la luz ultravioleta del sol.

La deficiencia de vitamina D debido a la reducción de la producción cutánea se debe considerar especialmente en las siguientes poblaciones (Tabla 1); personas que viven en países alejados del ecuador; personas que no se exponen a la luz solar (incluyendo a aquellos que se protegen del sol); ancianos, ligado a una disminución de síntesis cutánea de vitamina D asociada a la edad; individuos con exposición solar limitada; pacientes con enfermedades malabsortivas; inmigrantes de climas calientes en climas fríos (incluso cuando hay

TABLA 1

Factores que influyen en la producción de vitamina D inducida por la luz UV*

- Aumento del ángulo cenital solar
 - Aumento de la latitud
 - Reducción estacional de los días (invierno)
 - Aumento del tiempo del mediodía solar (mañana, tarde)
- Bajas altitudes
- Aumento de las concentraciones de ozono
- Aumento de polución
- Aumento de las concentraciones de ozono
- Nubosidad más densa
- Menor reflectividad de las superficies de alrededor
- Aumento de la pigmentación cutánea
- Disminución de la concentración de 7-DHC en la piel (ancianos, víctimas de incendios)
- Mayor cobertura de la piel por la ropa
- Uso de protectores solares

*Factores que aumentan la duración requerida a la exposición solar para la producción adecuada de vitamina D

una adecuada exposición al sol); pacientes que han sufrido quemaduras extensas, por una síntesis por debajo de lo normal (incluso con exposición solar adecuada). En general, cualquier adulto en invierno, ya que el déficit de vitamina D es común también en gente sana, por la menor radiación solar.

Protección solar

La exposición a la radiación ultravioleta (290 a 400 nm) proporciona el mecanismo de producción de más del 90% de la vitamina D en los individuos. Pero esta radiación es responsable de efectos perjudiciales sobre la piel, incluyendo quemaduras solares, fotoenvejecimiento, hiperpigmentación y carcinogénesis. Para prevenir estos daños, todos los individuos, independientemente de su fototipo de piel (Tabla 2), deberían usar fotoprotección, lo que incluye evitar el sol durante las horas pico, llevar ropa protectora del sol y aplicar cremas protectoras solares.

Los protectores solares fueron diseñados para evitar las quemaduras solares, y además se ha visto su eficacia en la prevención de queratosis solares, nevus y cáncer de piel. Pero el uso de estos, principalmente los de mayor factor de protección solar (SPF), parecen provocar una reducción significativa de la síntesis cutánea de vitamina D, llegando en ocasiones a inducir un estado de deficiencia de vitamina D⁷.

Esto se ha descrito en condiciones experimentales⁸⁻¹¹, pues el protector bloquea completamente la conversión de 7-DHC a vitamina D₃. No hay evidencia de esto en ensayos clínicos aleatorizados ni en estudios longitudinales en los escenarios de la vida cotidiana. En estudios disponibles en los que se observó a individuos de la vida real¹²⁻¹⁴, se demostró que tanto en el grupo con fotoprotección como en el de sin fotoprotección, la 25(OH)D permanece en iguales concentraciones; concluyendo que el uso de estas cremas solares no podría considerarse un factor de riesgo para déficit de vitamina D.

TABLA 2

Fototipos cutáneos de Fitzpatrick

Tipo de piel	Color de piel no expuesta	Reacción a la exposición solar
I	Muy blanca	Siempre se quema, nunca se broncea
II	Blanca	Se quema fácilmente, se broncea muy poco
III	Morena clara	Se quema moderadamente, se broncea gradualmente
IV	Morena	Se quema poco, se broncea fácilmente
V	Muy morena	Muy raramente se quema, se broncea bastante
VI	Negra	Nunca se quema, máximo bronceado

En la literatura aparecen ligeras variaciones en las definiciones de los fototipos.

En el estudio de Kimlin *et al*¹⁵, la disminución de las concentraciones de vitamina D en el grupo de protector solar y el grupo sin protección tampoco fue estadísticamente significativo, pero sí lo fueron en los casos de fotoprotección con otras medidas, como ropas de manga larga, pantalones largos y limitando la exposición al aire libre.

Ante estas aparentes contradicciones, se planteó un estudio donde se investigó la posible relación entre la cantidad de protector solar y la síntesis cutánea de vitamina D tras la exposición a UVB, bajo condiciones controladas. Consistió en estudiar a 37 individuos sanos que tuvieron que aplicarse protector solar SPF 8 con un grosor de 0 mg/cm², 0,5 mg/cm², 1 mg/cm², 1,5 mg/cm² y 2 mg/cm² en al menos el 25% del cuerpo, y tras 20 minutos recibían irradiación UVB. Los resultados fueron que los niveles de vitamina D aumentaban exponencialmente a medida que disminuía el grosor de protector solar aplicado, en respuesta a la exposición UVB. Para todos los grosores, los niveles de vitamina D aumentaron significativamente tras la exposición a UVB, excepto en el grupo de 2 mg/cm², en el que el aumento no era estadísticamente significativo.

Este grosor, 2 mg/cm², es lo que recomienda la OMS sobre la cantidad de protector solar a aplicar, y concluye que deberían ser reevaluadas⁹.

Por lo tanto, aunque hay estudios que no observan la disminución en la concentración de vitamina D en relación a los protectores solares, estos resultados confusos se deben probablemente a que los individuos que usan protector solar se aplican una capa muy fina, y únicamente cuando se exponen al sol¹⁶⁻²⁰. Si la capa aplicada de protector solar es la adecuada, sí se bloquea la síntesis cutánea de vitamina D.

También se ha observado que la exposición al sol durante los meses de verano es suficiente para alcanzar niveles adecuados de vitamina D, pero también se observó que esta exposición estaba relacionada con el aumento de aparición de cáncer de piel en el grupo²¹. Por ello, podemos concluir que el **uso de medidas fotoprotectoras es más beneficioso**, y el aporte oral de vitamina D más seguro.

Conclusiones

- El uso de protectores solares, aplicado en las cantidades recomendadas, disminuye la síntesis cutánea de vitamina D, e incluso puede llegar a bloquearla completamente.
- Si los protectores solares no son usados correctamente, tal y como ocurre frecuentemente, no producen insuficiencia de vitamina D.
- El riesgo de cáncer de piel con la exposición excesiva a la radiación UV y la disponibilidad de suplementos orales de vitamina D complica el establecimiento de directrices para los niveles seguros de exposición al sol y al mismo tiempo necesarios para lograr los niveles adecuados de vitamina D.
- En pacientes que necesitan medidas estrictas de fotoprotección, los suplementos orales de vitamina D son una forma segura, bien tolerada y barata para alcanzar niveles adecuados de vitamina D.

Bibliografía

- Haddad JG. Vitamin D, solar rays, the Milky Way, or both? *N Engl J Med* 1992;326:1213.
- Terushkin V, Bender A, Psaty EL, et al. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:929.e1.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:147.
- Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011;31:48.
- Gloth FM 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, et al. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995;274:1683.
- Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *British Journal of Dermatology* 2009;161:732-6.
- Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatol Ther* 2010;23:48.
- Faurschou A, Beyer DM, Schmedes A, et al. The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2012;167:391.
- Linos E, Keiser E, Kanzler M, et al. Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US population: NHANES 2003-2006. *Cancer Causes Control* 2012; 23:133.
- Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *Br J Dermatol* 2009;161:732.
- Marks R, Foley PA, Jolley D, et al. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. *Arch Dermatol* 1995;131:415-21.
- Marks R. Use of sunscreens does not risk vitamin D deficiency. *BMJ* 1999; 319:1066.
- Farreros J, Barnadas M, Rodriguez J, et al. Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin D concentration sufficiently either to induce changes in parathyroid function or in metabolic markers. *Br J Dermatol* 1998;139:422-7.
- Kimlin M, Harrison S, Nowak M, et al. Does a high UV environment ensure adequate vitamin D status? *J Photochem Photobiol B* 2007;89:139-47.
- Autier P, Boniol M, Severi G, et al. Quantity of sunscreen used by European students. *Br J Dermatol* 2001;144: 288-91.
- Bech-Thomsen N, Wulf HC. Sunbathers' application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1992-1993;9:242-4.
- Wulf HC, Stender IM, Lock-Andersen J. Sunscreens used at the beach do not protect against erythema: a new definition of SPF is proposed. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997;13:129-32.
- Neale R, Williams G, Green A. Application patterns among participants randomized to daily sunscreen use in a skin cancer prevention trial. *Arch Dermatol* 2002;138:1319-25.
- Thieden E, Philipsen PA, Sandby-Møller J, Wulf HC. Sunscreen use related to UV exposure, age, sex, and occupation based on personal dosimeter readings and sun-exposure behavior diaries. *Arch Dermatol* 2005;141:967-73.
- Diffey B. A behavioral model for estimating population exposure to solar ultraviolet radiation. *Photochem Photobiol* 2008;84:371-5.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). **Excipientes con efecto conocido:** Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2. Posología y forma de administración.** **Posología.** La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol: • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal. • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Vía oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3. Contraindicaciones.** -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. -Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), 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-hidroxicalsina va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. -**Cálculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. -Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. -El paciente y sus familiares 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 sobre-dosificación. -**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 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. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** -**Fenitoína, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. -**Glucósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. -Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol, como la **colestiramina, el colestipol o el orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. -**Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. -**Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. -Algunos antibióticos, como **la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio. -**Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse 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 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 ($\leq 1/1.000$ 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 sobre-dosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalcemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ($\approx 1/10.000$ 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: 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. Sobre-dosis.** **Síntomas:** La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hipofosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, 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 sobre-dosis 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 sobre-dosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodilísis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. **Mecanismo de acción.** La vitamina D tiene dos formas principales: D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalciferol). La vitamina D3 se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D3 debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxicalsina; la conversión a 1,25-dihidroxicolecalciferol 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-dihidroxicolecalciferol 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 anhídrido, Triglicéridos de cadena media, Gelatina, Glicerina vegetal, Sorbitol (70%) (E-420), Dióxido de titanio (E-171), Colorante amarillo anaranjado (E-110), Agua purificada. **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Período de validez.** 30 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de Al-Al o en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia) B. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Agosto 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blancas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 EUROS (PVP IVA).

HIDROFEROL 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D siempre



NUEVA y ÚNICA
presentación de
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

AHORA
MÁS CÓMODA
QUE NUNCA

La vitamina D todos

POSOLOGÍA RECOMENDADA
EN LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES

PAUTA DE TRATAMIENTO

Dosis recomendada en la
mayoría de los pacientes:
1 cápsula al mes
Según criterio médico, puede
ser necesario aumentar la dosis
(SEMANAL, QUINCENAL...)

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



FINANCIADO POR EL SNS

APTO PARA
CELIACOS

SIN
LACTOSA

 FAES FARMA