

# SITUACIONES CLÍNICAS

## Déficit de Vitamina D

### Recomendaciones en población general

**Dr. Pedro Mezquita Raya**

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

**Dra. Rebeca Reyes García**

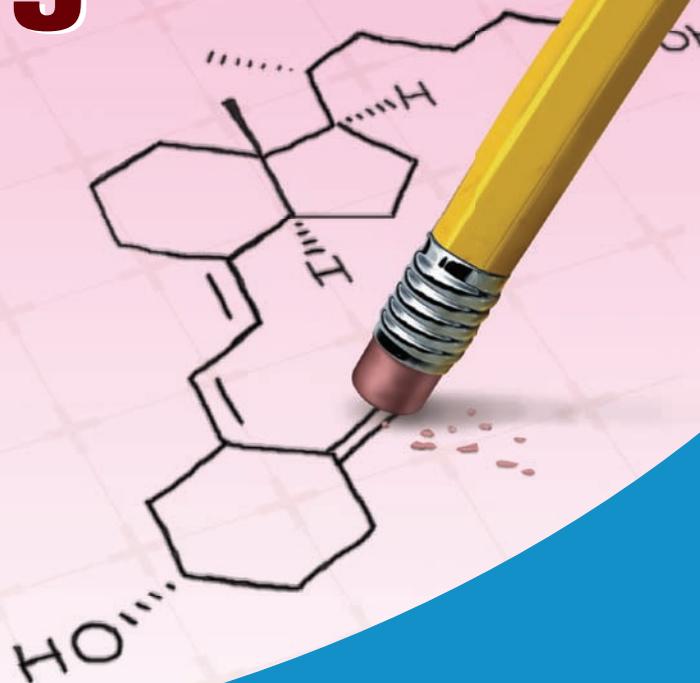
Servicio de Endocrinología. Clínica San Pedro. Almería  
Unidad de Endocrinología. Hospital Rafael Méndez. Murcia

**Dr. Pedro Rozas Moreno**

Sección de Endocrinología  
Hospital General Universitario de Ciudad Real

**Dra. Alejandra de Torres Sánchez**

Servicio de Endocrinología. Clínica San Pedro. Almería



# Recomendaciones en población general

### Fuentes de vitamina D

La fuente principal de vitamina D proviene de la transformación del 7-dehidrocolesterol en previtamina D<sub>3</sub> y posteriormente en vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), por la acción de la radiación solar ultravioleta B sobre la piel. Además, la aplicación de protector solar con un factor de protección 8 reduce la producción cutánea de vitamina D en más del 90% y en más del 99% con un factor de 15<sup>1</sup>. Las fuentes dietéticas de vitamina D son los alimentos de origen animal (vitamina D<sub>3</sub>), o alimentos vegetales (vitamina D<sub>2</sub> o ergocalciferol). El contenido en vitamina de los alimentos es variable, y en la mayoría de los casos es insuficiente para cubrir los requerimientos.

TABLA 1

Fuentes dietéticas de vitamina D

Alimento	Contenido en vitamina D (UI)
Leche de vaca	3-40 /1 litro
Mantequilla	35/100 gramos
Yogur	89/100 gramos
Queso	12-44/100 gramos
Huevo	20-25/unidad
Gambas	152/100 gramos
Conservas de pescado	224-332/100 gramos
Salmón/caballa	350/100 gramos
Bacalao	44/100 gramos

Fuente: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional>

La vitamina D<sub>3</sub> o D<sub>2</sub> es hidroxilada en primer lugar en la posición 25 de la molécula, mediante la 25-hidroxilasa hepática, originándose el 25 hidroxicolecalciferol (25 OH vitamina D, 25OHD), también denominado calcifediol o calcidiol. Posteriormente, en las células tubulares renales, se produce otra hidroxilación por la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, que genera la 1,25 dihidroxivitamina D (1,25OH<sub>2</sub>D), el metabolito hormonalmente más activo de este sistema endocrino. La vitamina D interviene tanto en la absorción intestinal del calcio como en la mineralización del tejido óseo, por lo que es esencial para el desarrollo y mantenimiento de una salud ósea adecuada.

Además de estas acciones endocrinas clásicas, el sistema endocrino de la vitamina D tiene otras funciones en el organismo. La mayoría de tejidos y células poseen receptores para vitamina D y enzimas activadoras de la 25OHD. La 1,25OH<sub>2</sub>D regula la transcripción de aproximadamente un 3% del genoma humano e interviene en la regulación del crecimiento y diferenciación celular<sup>2</sup>.

### Prevalencia del déficit de vitamina D

La insuficiencia y el déficit de vitamina D se definen según las concentraciones séricas de 25OHD. La hipovitaminosis D es un problema muy prevalente, que afecta a más de la mitad de la población, y ha sido descrita en niños, jóvenes, adultos, mujeres gestantes o posmenopáusicas y ancianos. A nivel mundial, un 88% de la población presenta concentraciones plasmáticas de 25OHD por debajo de 30 ng/ml, un 37% con valores por debajo de 20 ng/ml y hasta un 7% tienen valores medios inferiores a 10 ng/ml<sup>3</sup>. En España esta situación es muy similar<sup>4-10</sup>. En individuos mayores de 65 años, se han descrito concentraciones de 25OHD por debajo de 20 ng/ml en un 80-100% de las personas y en población menor de 65 años el déficit alcanza a un 40% de la población española<sup>5-10</sup>.

Esta situación se explica por el escaso aporte dietético de vitamina D, que no puede ser resuelto exclusivamente por la síntesis cutánea. Existen otros factores, como la escasa capacidad para sintetizar vitamina D en invierno y primavera por encima del paralelo 35°N (donde se localiza la mayor parte de las regiones de España), las altas temperaturas del verano (hasta 30-40°C), que limitan la exposición al sol y el uso de protectores solares.

TABLA 2

Definición de insuficiencia y déficit de vitamina D

Situación	Concentración de 25OHD (ng/ml)	Concentración de 25OHD (nmol/l)
Déficit	<20	<50
Insuficiencia	21-30	51-75
Suficiencia	>30	>75

25OHD: 25 OH vitamina D. Adaptado de referencia 17

## Definición del déficit de vitamina D

En un documento reciente del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Óseo de la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición)<sup>11</sup>, se proponen unas concentraciones séricas mínimas de 25OHD de 20 ng/ml, aunque en base a la evidencia científica disponible parecen preferibles valores por encima de 30 ng/ml para garantizar una adecuada salud ósea.

Además, probablemente sean necesarios valores superiores para obtener resultados favorables en otros objetivos de salud, como pueden ser la salud dental, la prevención del cáncer colorrectal o la salud cardiovascular entre otros<sup>12,13</sup>. Así, en un reciente metanálisis<sup>14</sup> se concluye que el rango de 25OHD de 30-35 ng/ml (75-87.5 nmol/l) es el que ofrece la mejor reducción de riesgo de mortalidad por todas las causas. Otras sociedades científicas, como el IOM (*Institute of Medicine*, EE.UU.)<sup>15</sup>, propone valores para la población general sana de al menos 20 ng/ml, y la *Endocrine Society* (EE.UU.)<sup>16</sup> o la SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral) también proponen concentraciones por encima de 30 ng/ml<sup>17</sup>.

En cuanto al **nivel máximo recomendable**, concentraciones de hasta 100 ng/ml han demostrado no inducir toxicidad<sup>18</sup>. Sin embargo, son suficientes concentraciones séricas de 25OHD entre 30 y 50 ng/ml, para conseguir los beneficios sobre la salud<sup>11</sup>.

## Recomendaciones en la población general

En adultos <50 años, diferentes estudios demuestran una asociación positiva entre las concentraciones séricas de vitamina D y la densidad mineral ósea<sup>19</sup>. Además, en personas >50 años, la administración de dosis de vitamina D >800 unidades internacionales (UI) tiene un efecto positivo sobre la prevención de fractura vertebral, especialmente en ancianos institucionalizados<sup>20</sup>.

Además de los efectos sobre la salud ósea, la vitamina D ejerce diferentes acciones a nivel muscular. La deficiencia de vitamina D se asocia con debilidad muscular, sobre todo a nivel proximal<sup>21</sup>. Las concentraciones de 25OHD <20 ng/ml se asocian con una peor función muscular en extremidades inferiores en sujetos ancianos<sup>22</sup>, y diferentes ensayos clínicos muestran que la suplementación con vitamina D en pacientes ancianos mejora la fuerza, la función muscular y el equilibrio<sup>23</sup>.

La suplementación con vitamina D ha demostrado reducir el riesgo de caídas en un 14%, hasta en un 47% en aquellos con déficit previo de vitamina D<sup>24</sup>. Para conseguir estos efectos habría que conseguir unas concentraciones de 25OHD por encima de 24 ng/ml<sup>24</sup>.

TABLA 3

Ingesta recomendada de vitamina D según las recomendaciones de la *Endocrine Society*<sup>16</sup>

Edad (años)	Ingesta recomendada	Para conseguir 25 OH vitamina D >30 ng/ml
0-1	400 UI	1000 UI
1-18	600 UI	1500-2000 UI
19-50	600 UI	1500-2000 UI
51-70	600 UI	1500-2000 UI
>70 años	800 UI	1500-2000 UI

La amplia distribución tisular del receptor de vitamina D, junto a la actividad 1- $\alpha$  hidroxilasa descrita en numerosas células extrarrenales, explica los efectos extra-óseos de la vitamina D. En este sentido, se han descrito asociaciones epidemiológicas entre déficit de vitamina D y determinadas neoplasias, diabetes, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardiovasculares, entre otras<sup>2</sup>. Además, el tratamiento con vitamina D ha demostrado reducir la progresión a diabetes en ancianos con glucemia basal alterada<sup>25</sup>, y en sujetos ya diagnosticados de diabetes tipo 2. Durante la administración de dosis altas de vitamina D se ha observado una mejoría del control glucémico, con un descenso de la hemoglobina glucosilada entre 0,4 y 0,5%<sup>26,27</sup>. Además, diferentes estudios han demostrado los efectos beneficiosos de la suplementación con vitamina D sobre la presión arterial, en diferentes grupos de pacientes como mujeres de edad avanzada<sup>28</sup> y sujetos con diabetes tipo 2<sup>29</sup>.

## Tratamiento del déficit de vitamina D

Para el tratamiento del déficit con vitamina D puede utilizarse vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) o 25OHD (calcifediol)<sup>11</sup>. La 25OHD o calcifediol es más hidrofílica, tiene una vida media más corta, un comienzo de acción más rápido y es de 3 a 6 veces más potente para elevar las concentraciones séricas de 25OHD<sup>30,31</sup>. Además, en un estudio realizado con calcifediol vs. colecalfiferol se observaron mejores resultados funcionales en las extremidades inferiores con calcifediol, a pesar de conseguir concentraciones similares de 25OHD con ambos tratamientos<sup>30</sup>.

Se han estudiado diferentes pautas de tratamiento, con resultados similares en las concentraciones séricas de 25OHD para las pautas diarias, semanales, mensuales, bimensuales e incluso trimestrales<sup>32</sup>. Sin embargo, en patologías crónicas son de especial relevancia la posología y la forma de administración, ya que pueden mejorar el cumplimiento terapéutico. Además, en nuestra experiencia clínica, muchos pacientes prefieren la administración en cápsulas en lugar de preparaciones líquidas, tanto en gotas como en viales. Por otra parte, y según la Ficha Técnica<sup>33</sup>, la presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas, lo que podría facilitar la normalización del déficit de vitamina D de forma más precoz.

TABLA 4

**Recomendaciones de vitamina D para la población general**

Recomendaciones	Evidencia
Recomendamos suplementos de vitamina D de al menos 800-1000 UI/día en personas >65 años, en personas institucionalizadas para mejorar su salud ósea y reducir el riesgo de fractura no vertebral	Alta (1⊕⊕⊕⊕)
Sugerimos suplementos de vitamina D de al menos 800 UI/día en adultos >50 años junto a una adecuada ingesta de calcio (1000-1200 mg/día) para mejorar la salud ósea y reducir el riesgo de fracturas	Alta (2⊕⊕⊕⊕)
Recomendamos medir las concentraciones séricas de 25 OH vitamina D en sujetos con debilidad muscular y caídas	Baja (1⊕⊕⊕⊕)
Recomendamos tratar con suplementos a pacientes que presenten déficit de vitamina D y elevado riesgo de caídas	Baja (1⊕⊕⊕⊕)

Las recomendaciones se han formulado según el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation)<sup>34</sup>. Se distinguen recomendaciones fuertes, expresadas como «Recomendamos» y el número 1, y recomendaciones débiles expresadas como «Sugerimos» y el número 2. La calidad de la evidencia se expresa con símbolos ⊕⊕, evidencia baja; ⊕⊕⊕, evidencia moderada; y ⊕⊕⊕⊕, evidencia alta.

Grupo de trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Óseo de la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición)<sup>11</sup>.

En las citadas recomendaciones del Grupo de Trabajo<sup>11</sup> se sugiere monitorizar las concentraciones séricas de 25OHD, para valorar la respuesta al tratamiento, en intervalos cada 3-4 meses hasta alcanzar las concentraciones adecuadas de 25OHD y luego en intervalos cada 6 meses. Sin embargo, la evidencia que sustenta esta recomendación es baja.

Por tanto, y en nuestra opinión personal, en el contexto de la elevada prevalencia de déficit de vitamina D en España, teniendo en cuenta la adecuada relación riesgo-beneficio del tratamiento con vitamina D a dosis moderadas (500-1000 UI/día), puede recomendarse la suplementación sin necesidad de tener disponible esta medida.

TABLA 5

**Presentaciones de vitamina D disponibles en España**

Fármaco	Nombre	Dosis	Presentación
Colecalciferol (Vitamina D <sub>3</sub> )	Deltius®	25.000 UI/2,5 ml	Viales monodosis
	Vitamina D <sub>3</sub> Kern Pharma	20.000 UI/10 ml (1 gota= 66 UI)	Envase de 10 o 30 ml
Calcifediol (25 OH vitamina D)	Hidroferol®	16.000 UI	Viales monodosis o cápsulas blandas
	Hidroferol® gotas	0,1 mg/ml (1 gota= 240 UI)	Envase de 10 o 20 ml

Fuente: www.aemps.gov

**Bibliografía**

- Holick MF, et al. Regular use of sunscreen on vitamin D levels. Arch Dermatol 1995;131:1337-9.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-81.
- Hilger J, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr 2013;9:1-23.
- Mezquita Raya P, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in populations at risk for osteoporosis: impact on bone integrity. Med Clin (Barc). 2002;119:85-9.
- Formiga F, et al. Utility of geriatric assessment tools to identify 85-years old subjects with vitamin D deficiency. The Journal of Nutrition, Health & Aging 2011;15:110-4.
- Gonzalez-Molero I, et al. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. Eur J Clin Nutrition 2011;65:321-8.
- Quesada-Gómez JM, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. J Steroid Biochem Mol Biol 2013;136:175-7.
- Morales E, et al. Vitamin D in Pregnancy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder-like Symptoms in Childhood. Epidemiology 2015;26:45.
- Sánchez-Muro JM, et al. Niveles plasmáticos de vitamina D en población autóctona y en poblaciones inmigrantes de diferentes etnias menores de 6 años de edad. An Pediatr (Barc) 2015;82:316-24.
- Rodríguez-Dehli AC, et al. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. Nutr Hosp. 2015;31:1633-40.
- Varsavsky M, et al. Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo óseo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Endocrinol Nutr 2016 (en revisión).
- Bischoff-Ferrari HA, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006;84:18-28.
- Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:681-91.
- Zittermann A, et al. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Clin Nutr 2012;95:91-100.
- Ross AC, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 53-8.
- 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.
- Gómez de Tejada Romero M, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. Rev Osteoporosis Metab Min 2011;3:53-64.
- Durup D, et al. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25- hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2644-52.
- Bischoff-Ferrari H, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral Vitamin D and dose dependency. Arch Intern Med 2009;169:551-61.
- Bischoff-Ferrari H, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N Engl J Med 2012;367:40-9.
- Bischoff-Ferrari H. Relevance of vitamin D in muscle health. Rev Endocr Metab Disord 2012;13:71-7.
- Murad MH, et al. Clinical review: the effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:2997-3006.
- Bischoff-Ferrari HA, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;339:b3692.
- Cameron ID, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals living in the community. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD005465.
- Pittas AG, et al. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. Diabetes Care 2007;30:980-6.
- Nikooyeh B, et al. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr 2011;93:764-71.
- Mohamad MI, et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. J Am Coll Nutr 2015;21:1-6.
- Pfeifer M, et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1633-1637.
- Sugden JA, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. Diabet Med 2008;25:320-25.
- Bischoff-Ferrari HA, et al. Oral supplementation with 25(OH)D<sub>3</sub> versus vitamin D<sub>3</sub>: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. J Bone Miner Res. 2012;27:160-9.
- Navarro-Valverde C, et al. Vitamin D<sub>3</sub> and calcidiol are not equipotent. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016 S0960-0760(16)30014-0.
- Ish-Shalom S, et al. Comparison of Daily, Weekly, and Monthly Vitamin D<sub>3</sub> in Ethanol Dosing Protocols for Two Months in Elderly Hip Fracture Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:3430-5.
- Ficha técnica Hidroferol cápsulas. Disponible en: https://www.aemps.gov.es/cima/pdfs/es/ft/80095/80095\_ft.pdf. Acceso 11-10-2016.
- Atkins D, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490.

# HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

## La vitamina D todos

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol. • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal. • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,266 mg 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 normalmente 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-hidroxilasa va a activarse por la parathormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidéa, 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. **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.** - Fenoitina, 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 cloranfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamil:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginoso, por antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - **Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - **Corticosteroides:** contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas durante el embarazo. Lactancia. El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: Trastornos endocrinos: Pnecreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hiperclosterolemia, hipercalcemia. Trastornos del sistema nervioso: Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. Trastornos oculares: En raras ocasiones ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. Trastornos cardíacos: En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que 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: riñoreta, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperosfatemia 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: riñoreta, 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, 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 fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodilísis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. **Mecanismo de acción.** La vitamina D tiene dos formas principales: D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y D<sub>3</sub> (colecalciferol). La vitamina D<sub>3</sub> se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D<sub>3</sub> puede someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroides (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 paratiroides) 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 paratiroides: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidéa. **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 periodos prolongados. La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que la dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar a lo largo del tratamiento. **Eliminación.** El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de Al-Al o en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia). **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 Euros (PVP IVA).

# HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

NUEVA y ÚNICA  
presentación de  
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

Calcifediol 250  
250HD<sub>3</sub> CALCIDIOL CALCI  
Calcifediol Calcifediol  
Calcifediol CALCIDIOL 250HD<sub>3</sub>  
250HD<sub>3</sub> 250HD<sub>3</sub>  
CALCIFEDIOL CALCIFEDIOL  
Calcifediol CALCIFEDIOL  
250HD<sub>3</sub> CALCIFEDIOL  
Calcifediol CALCIFEDIOL  
ID<sub>3</sub> CALCIDIOL  
CALCIFEDIOL 250  
CALCIFEDIOL 250HD<sub>3</sub> CALCIDIOL  
D<sub>3</sub> Calcifediol  
CALCIFEDIOL 250HD<sub>3</sub> CALCIDIOL  
Calcifediol Calcifediol  
CALCIFEDIOL CALCIDIOL  
CALCIFEDIOL

35  
años

DE EXPERIENCIA  
EN LA PREVENCIÓN  
Y TRATAMIENTO DE LA  
HIPOVITAMINOSIS D

## La vitamina D siempre

RENTABILIDAD

**53% AHORRO\***

FINANCIADO POR EL SNS



Cada cápsula contiene 16.000 UI (0,266 mg)

APTO PARA  
CELÍACOS

SIN  
LACTOSA



10 cápsulas blandas

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

 **FAES FARMA**

HIDR116115000917