

Dr. Francisco Javier Aguilar del Rey

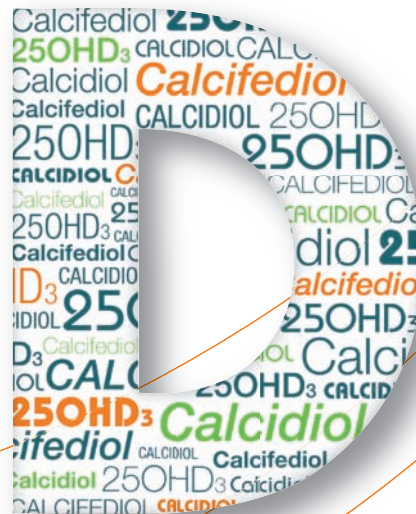
Servicio de Reumatología
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga



Recomendaciones en la práctica clínica

Déficit de VITAMINA D

en Reumatología



Coordinador

Dr. Esteban Jódar Gimeno



2017 • MEDICAL & MARKETING COMMUNICATIONS
C/ Riaño, 1. 7º C • 28042 Madrid

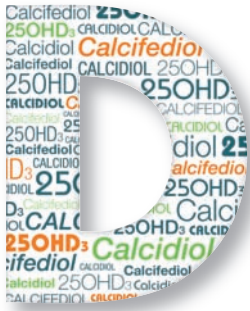
DEPÓSITO LEGAL: M-1917-2017 • ISBN: 978-84-617-7996-3

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



Déficit de VITAMINA D

en Reumatología



Dr. Francisco Javier Aguilar del Rey

Servicio de Reumatología

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

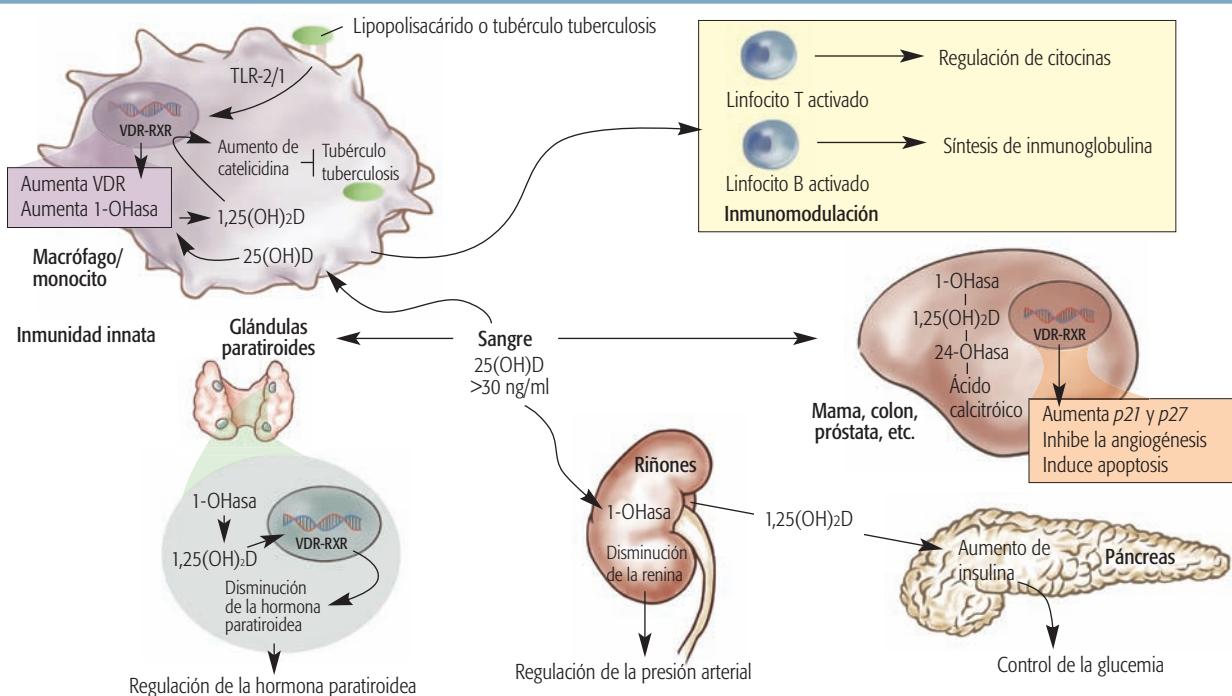
INTRODUCCIÓN

La función principal de la vitamina D es el mantenimiento de la homeostasis del calcio y el fósforo. Su deficiencia mantenida puede causar una alteración de la mineralización ósea y provocar raquitismo en el niño y osteomalacia en el adulto. Niveles bajos de calcifediol (25[OH]D) determinan un hiperparatiroidismo secundario que conlleva un aumento del remodelado óseo y, por tanto, una pérdida de masa ósea y un mayor riesgo de fracturas⁽¹⁾.

Pero, además de los beneficios óseos, presenta múltiples beneficios extraóseos (FIGURA 1). La presencia de la 1 α -hidroxilasa (enzima activadora del calcifediol) y receptores de la vitamina D (VDR) en la mayoría de los tejidos y células del organismo, explicarían estos beneficios extraóseos.

La deficiencia de vitamina D se ha asociado a la aparición de enfermedades inmunológicas y cardiovasculares, diabetes y cáncer, entre otras⁽²⁾. En este texto analizaremos la relación entre la vitamina D y las enfermedades reumatológicas más frecuentes.

Figura 1 Beneficios extraóseos de la vitamina D



Holick MF, et al. *N Engl J Med* 2007;357:266-81⁽¹⁾ 1-OHase: 1- α -hidroxilasa; RXR: receptor del retinoide X; VDR: receptor de la vitamina D

Tabla 1 Prevalencia de la hipovitaminosis D en España

Autores	Ciudad	Prevalencia	Niveles séricos de vitamina D (ng/ml)
Larrosa M, <i>et al.</i> Med Clin (Barc) 2001;117:611-4	Sabadell	87%	≤25
Mezquita-Raya P, <i>et al.</i> Bone Miner Res 2001;16:1408-15	Granada	39,1%	≤15
González Clemente, <i>et al.</i> Med Clin 2001;113(17):641-5	Barcelona	34,6% 68,5%	≤10 ≤15
Pérez-Llamas F, <i>et al.</i> Nutrition 2008;24:414-20	Murcia	58,2%	≤20
Mata-Granados JM, <i>et al.</i> Clin Biochem 2008;4:676-80	Córdoba	14%	≤10
		51%	≤20
Pérez Castrillón JL, <i>et al.</i> Rev Esp Enf Metab Óseas 2008;17:1-4	Valladolid	65%	≤30
		31%	≤10
Quesada-Gómez JM, <i>et al.</i> J Steroid Biochem Mol Biol 2013;136:175-7	Toda España	79%	≤20
		11%	≤10
		44%	≤20
		76%	≤30

Adaptado de: Navarro Valverde C, *et al.* Rev Osteoporos Metab Miner 2014;6(Supl 1):S5-10

PREVALENCIA DE LA HIPOVITAMINOSIS D

La hipovitaminosis D es muy prevalente en todo el mundo. En España (TABLA 1), a pesar del alto grado de insolación, es superior al 60% en las mujeres posmenopáusicas con deficiencia y llega a ser del 84% en caso de insuficiencia⁽³⁾.

La principal fuente de vitamina D es la exposición solar pero son múltiples las causas que explicarían por qué esta es insuficiente para mantener unos niveles séricos adecuados de calcifediol. Entre las más importantes estarían el ángulo de incidencia del sol (hora del día, estación y latitud), la piel oscura (la melanina absorbe la mayor parte de los rayos UVB), el uso de protectores solares y la disminución del 7-dehidrocolesterol en la piel de los más ancianos. Otras causas estarían relacionadas con la obesidad, malabsorción intestinal, fármacos que aumentan el catabolismo de la vitamina D o enfermedades hepáticas o renales^(1,4-6).

VALORES ÓPTIMOS DE VITAMINA D

Aunque la forma activa de la vitamina D es el calcitriol (1,25[OH]₂D), se utiliza el calcifediol para conocer el estatus corporal de vitamina D, ya que tiene una concentración más elevada y una vida media larga^(4,5). A pesar de no existir consenso, la mayoría de expertos y sociedades científicas consideran que las concentraciones séricas de vitamina D deberían ser >30 ng/ml para asegurar sus beneficios, tanto óseos como extraóseos, aunque se considera que para la salud extraósea son necesarias dosis más altas⁽⁷⁻¹⁰⁾. Se define como **suficiencia** valores de vitamina D entre 30-75 ng/ml, **insuficiencia** entre 20-29, **deficiencia** entre 10-19 y **deficiencia severa** <10 ng/ml. Se consideran niveles tóxicos cuando están >150 ng/ml⁽¹¹⁾.

VITAMINA D Y OSTEOPOROSIS

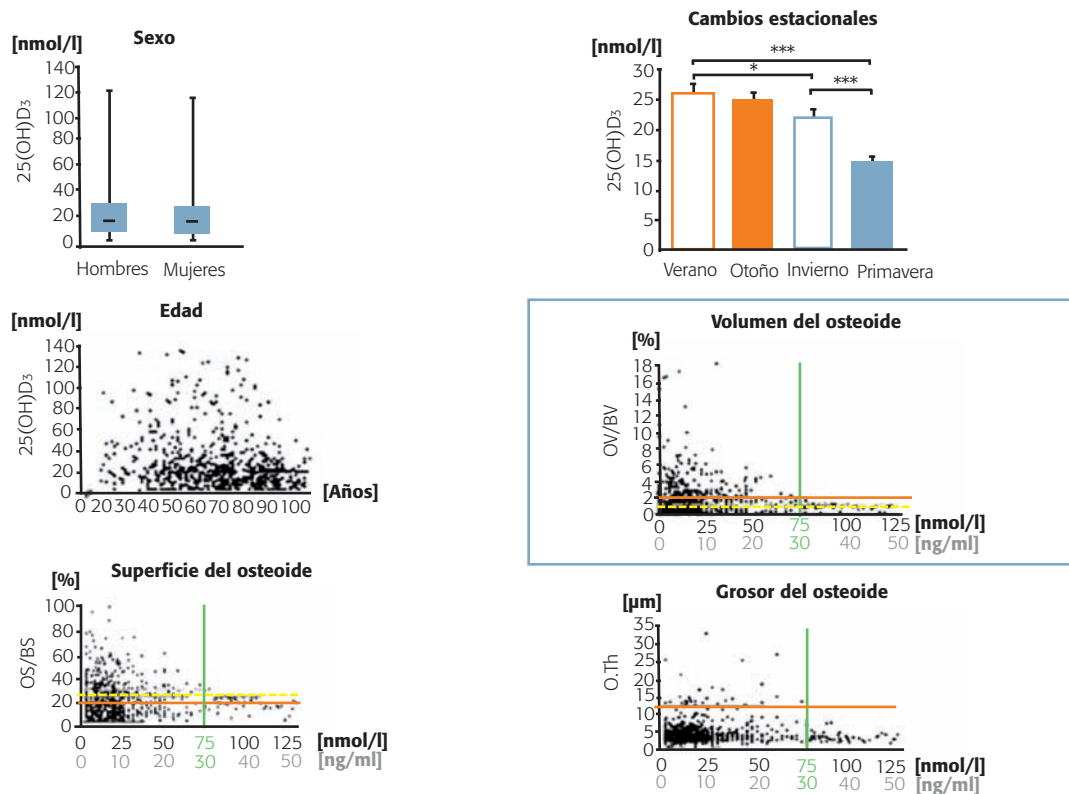
La prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes con osteoporosis es muy alta. En un estudio realizado en España⁽¹²⁾, el 76% de las pacientes con osteoporosis posmenopáusicas presentaban cifras <30 ng/ml y el 44% <20 ng/ml.

En un reciente estudio⁽¹³⁾ publicado por un grupo español se comprobó que la masa ósea aumentaba, tanto en cadera total como en cuello femoral, conforme aumentaba la concentración sérica de calcifediol, aunque presentaba una meseta que se situaba en torno a los 30-35 ng/ml.

En nuestro medio es poco frecuente la osteomalacia, que se puede presentar cuando la concentración sérica de vitamina D se encuentra de forma mantenida por debajo de 10-12 ng/ml. Sin embargo, Priemel M *et al.*⁽¹⁴⁾ comprueban, en análisis histomorfométricos de biopsias de cresta ilíaca, que es a partir de 30 ng/ml cuando no existe un incremento patológico de osteoide (FIGURA 2).

Diferentes estudios han demostrado la relación entre la vitamina D y las fracturas.

- En un metanálisis del grupo Bischoff-Ferrari⁽¹⁵⁾ se comprobó que los pacientes con una suplementación entre 700-800 UI/día de vitamina D tenían una reducción del 23% en el riesgo de fractura no vertebral y del 26% en las fracturas de caderas, mientras que dosis <400 UI/día no tenían ningún efecto.
- En un estudio posterior del mismo grupo⁽¹⁶⁾, en pacientes mayores de 65 años, se evidenció que la suplementación con dosis superiores a 800 UI/día de vitamina D redujo el riesgo de fractura de cadera un 30% y de fractura no vertebral un 14%.

Figura 2 Vitamina D y mineralización ósea

- En un metanálisis publicado en 2016 y realizado por la Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF), se demostró una reducción del riesgo en el total de fracturas del 15% y del 30% en las fracturas de cadera⁽¹⁷⁾.

Además, la deficiencia de vitamina D se asocia con debilidad muscular e inestabilidad postural, lo que lleva a un mayor riesgo de caídas y, por tanto, mayor riesgo de fracturas⁽¹⁸⁾. La suplementación con dosis de 700-1.000 UI/día demostró una reducción del riesgo de caídas del 19% en personas mayores (edad media de 80 años) que vivían tanto en la comunidad como institucionalizados, mientras que con dosis menores no se obtuvo ningún beneficio⁽¹⁹⁾. Una revisión posterior solo demostró beneficio en los pacientes que tenían niveles bajos de vitamina D⁽²⁰⁾.

Por otro lado, los suplementos de vitamina D (asociados a calcio) han demostrado mejorar la eficacia de los tratamientos para la osteoporosis^(21,22).

VITAMINA D Y ARTRITIS REUMATOIDE

La vitamina D juega un papel fundamental en la regulación del sistema inmune, contribuyendo a la autotolerancia. Su deficiencia puede alterar la respuesta inmunológica hacia la pérdida de esa tolerancia, desempeñando un papel importante en la aparición y actividad de diversas enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas⁽²³⁾.

Diversos estudios han encontrado una asociación entre las concentraciones de vitamina D y la aparición y aumento de la actividad en la artritis reumatoide (AR).

- Hong Q *et al*⁽²³⁾ encontraron que las concentraciones séricas de calcifediol eran notablemente más bajas en los pacientes con AR que en los controles (43,12 nmol/l [desviación estándar -DE- 15,59] vs. 57,93 [15,95], $p < 0,01$) y se asociaron con una mayor actividad de la enfermedad (DAS28, velocidad de sedimentación glomerular), con las concentraciones séricas de IL-17 e IL-23 y con una mayor pérdida de masa ósea.
- En el análisis basal de los pacientes incluidos en el proyecto CARMA («CARDiovascular in rheuMATology»)⁽²⁴⁾ los pacientes con AR presentaban una mayor deficiencia de vitamina D (46,5%) que los controles (mediana de 20,4 [14,4-29,2] ng/ml).
- En un metanálisis publicado en 2016 por Lin J *et al*⁽²⁵⁾ también se observaron concentraciones más bajas de vitamina D en los pacientes con AR que en los controles (media -16,52 nmol/l, intervalo de confianza [IC] al 95% -18,85 a -14,19 nmol/l) y una relación negativa entre la concentración de vitamina D y la actividad de la enfermedad (DAS28 [$r = -0,13$, IC95% -0,16 a -0,09] y proteína C reactiva [$r = -0,12$, IC95% -0,23 a -0,00]).
- Un nuevo metanálisis⁽²⁶⁾ publicado este mismo año también demuestra una concentración de vitamina D menor en los pacientes con AR que en los controles (diferencia estandarizada

de medias [SMD] -0,608, IC95% -1,105 [-0,017], $p=0,017$), una prevalencia de deficiencia significativamente mayor en el grupo de AR que en los controles (55,2% vs. 33,2%; *odds ratio* [OR] 2,460, IC95% 1,135 a 5,332, $p=0,023$) y una correlación inversa significativa entre la concentración de vitamina D y el DAS28 ($r=-0,278$, IC95% -0,393 [-0,153], $p=1,8 \times 10^5$).

VITAMINA D Y OTRAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Los pacientes con **lupus eritematoso sistémico** tienen con frecuencia fotosensibilidad, por lo que tienen un riesgo añadido de deficiencia de vitamina D y, por tanto, de osteoporosis y fracturas. Diferentes estudios han demostrado un aumento de la prevalencia de deficiencia en estos pacientes. En un estudio⁽²⁷⁾ con 123 pacientes, el 67% presentaron deficiencia de vitamina D y el 18% deficiencia severa (<10 ng/ml), siendo el factor predictor más potente la afectación renal (OR 13,3; $p<0,01$) seguido de la fotosensibilidad (OR 12,9; $p<0,01$).

En un reciente estudio de intervención se analizaron los parámetros de actividad antes y después de suplementar con vitamina D. Previo al tratamiento, el 69% de los pacientes tenían concentraciones <30 ng/ml y un 39% <10 ng/ml, presentando una actividad mayor los pacientes con concentraciones más bajas de vitamina D. De los 267 pacientes incluidos y tras la aleatorización, 178 recibieron 2.000 UI/día de colecalciferol durante 12 meses. Al finalizar el estudio, los pacientes del grupo de tratamiento tuvieron una mejora significativa de los marcadores inflamatorios, serológicos y también de los síntomas, presentando una menor actividad (SLEDAI) de la enfermedad ([media y DE] 3,2 [2,8] vs. 4,9 [3,6]; $p<0,01$ en los pacientes con insuficiencia y 3,0 [2,5] vs. 4,9 [3,5]; $p<0,05$ en los pacientes con deficiencia)⁽²⁸⁾.

Los resultados en otras enfermedades autoinmunes sistémicas son más controvertidos. En un estudio⁽²⁹⁾ realizado en 2014 en pacientes con **síndrome de Sjögren (SS)** no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones séricas de vitamina D con respecto al grupo control. Solo se encontró una correlación significativa entre los pacientes que presentaban leucopenia y los que presentaban deficiencia severa (<10 ng/ml; [$r=0,29$, $p=0,01$]). Por el contrario, en otro estudio⁽³⁰⁾ más reciente sí se encontraron concentraciones más bajas en los pacientes con SS que en los controles, aunque solo en las mujeres ($19,3 \pm 9,3$ µg/l vs. $28,3 \pm 15,8$ µg/l; $p<0,001$), y no se encontró correlación con los marcadores inflamatorios.

En un estudio⁽³¹⁾ publicado en 2016 en pacientes con **esclerosis sistémica**, solo el 9,8% de los pacientes tenían concentraciones óptimas de vitamina D. No se encontró correlación entre las concentraciones de vitamina D y el grado de afectación de la piel, la afectación articular, úlceras digitales isquémicas o la actividad de la enfermedad. Sin embargo, sí se correlacionó con la fibrosis pulmonar ($p=0,011$, $r=-0,355$), disfunción diastólica ($p=0,033$, $r=-0,318$), contracturas digitales ($p=0,036$, $r=-0,298$) o debilidad muscular ($p=0,015$, $r=-0,377$).

VITAMINA D Y ESPONDILOARTRITIS

Los estudios realizados en pacientes con **espondiloartritis** no han demostrado una asociación consistente entre las concentraciones de vitamina D y la actividad y desarrollo de la enfermedad.

En una revisión sistemática⁽³²⁾ realizada en 2014 en pacientes con **espondilitis anquilosante**, solo en 4 de 7 estudios analizados se encontró una correlación negativa significativa entre las concentraciones de vitamina D y la actividad de la enfermedad. En relación con la concentración de vitamina D, 5 estudios de 8 analizados encontraron concentraciones de vitamina D significativamente más altas en los controles sanos ($p<0,01$).

En cuanto a la **artritis psoriásica**, en algunos estudios^(24,33) se ha encontrado una mayor prevalencia de insuficiencia pero ninguna relación entre la actividad de la enfermedad y las concentraciones séricas de calcifediol⁽³³⁾.

VITAMINA D Y ARTROSIS

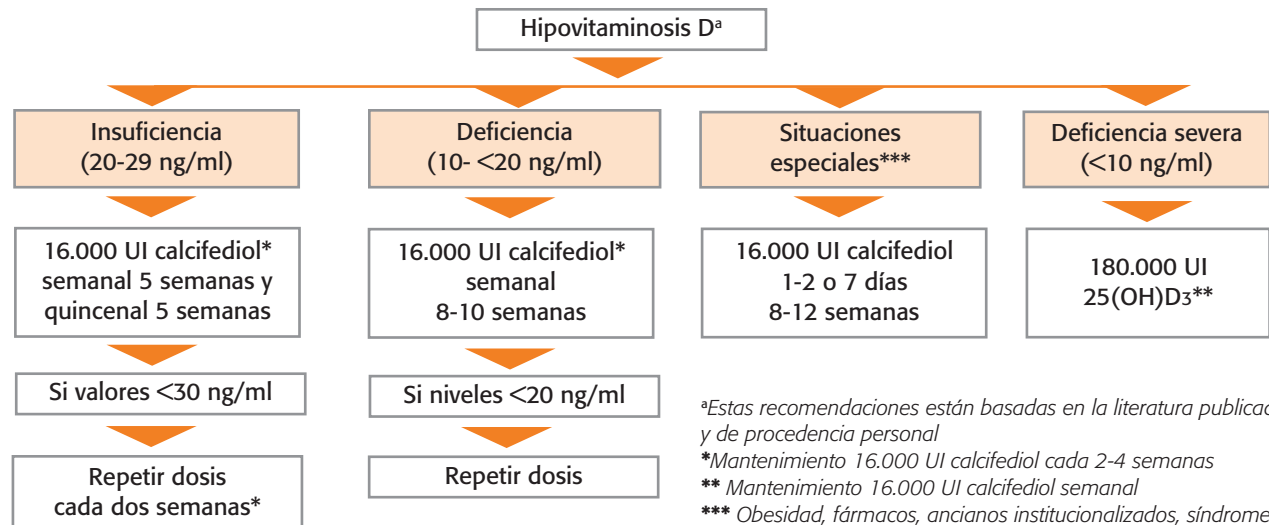
También existen controversias con los resultados de algunos estudios en pacientes con artrosis, aunque parece que depende de la localización. No se ha encontrado una asociación entre las concentraciones de vitamina D en artrosis de cadera y de manos. Sin embargo, el riesgo de progresión en la artrosis de rodilla fue mayor (OR 2,40, IC95% 1,22 a 4,72) en aquellos con concentraciones más bajas de vitamina D en comparación con las más altas⁽³⁴⁾.

También, en un estudio de intervención⁽³⁵⁾ de 12 meses de duración, en pacientes con artrosis de rodilla se observó una mejora del dolor medido por escala analógica visual de -0,26 (IC95% -2,82 a -1,43) y de la función medida por escala de WOMAC de -0,55 (IC95% -0,07 a 1,02).

VITAMINA D Y FIBROMIALGIA

En pacientes con dolor musculoesquelético crónico, fibromialgia (FM) y fatiga crónica es frecuente la deficiencia de vitamina D. En un estudio realizado en 2010 por Bhatti SA *et al*⁽³⁶⁾, el 80% de los pacientes con FM tenían deficiencia de vitamina D.

En un estudio⁽³⁷⁾ recientemente publicado (2016) la media de las concentraciones séricas de vitamina D era más baja en el grupo de FM que en los controles ($12,99 \pm 8,37$ ng/ml vs. $16,05 \pm 9,42$ ng/ml, $p=0,037$) y las concentraciones de vitamina D se correlacionaron negativamente con la escala analógica visual ($p=0,000$, $r=-0,578$), el recuento de puntos sensibles ($p=0,001$, $r=-0,361$) y el cuestionario de impacto de la FM ($p=0,000$, $r=-0,621$).

Tabla 2 Algoritmo de tratamiento de la hipovitaminosis D

Aguilar del Rey FJ. Med Clin (Barc) 2014;142:125-31⁽³⁹⁾

^aEstas recomendaciones están basadas en la literatura publicada y de procedencia personal

*Mantenimiento 16.000 UI calcifediol cada 2-4 semanas

** Mantenimiento 16.000 UI calcifediol semanal

*** Obesidad, fármacos, ancianos institucionalizados, síndrome de malabsorción. Mantenimiento 16.000 UI cada 1-2 semanas.

En caso de producción extrarrenal de vitamina D se necesitarían 16.000 UI semanal durante 4 semanas y una dosis de mantenimiento de 16.000 UI cada 4 semanas

RECOMENDACIONES DE SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

Las necesidades de vitamina D van a depender fundamentalmente de la exposición solar, del índice de masa corporal y de la concentración sérica de calcifediol. Para mantener la concentración sérica >30 ng/ml son necesarios entre 800-1.000 UI/día⁽⁷⁻¹⁰⁾, sin embargo, en pacientes con alto riesgo de deficiencia (osteoporosis, obesidad, institucionalizados, malabsorción, etc.) serían necesarias 2.000 UI/día⁽⁷⁾. Una cuestión importante a tener en cuenta es que **cada 800 UI de vitamina D solo aumentan las concentraciones séricas en 8 ng/ml⁽³⁸⁾, por lo que serán necesarias dosis más altas si existe insuficiencia o deficiencia** y de ahí la importancia de conocer la concentración sérica para suplementar con la dosis adecuada. No hay que olvidar que las recomendaciones actuales son las de combinar vitamina D con calcio, preferentemente dietético, para obtener los máximos beneficios.

Otro aspecto a tener en cuenta es que **tan importante es alcanzar concentraciones séricas >30 ng/ml como mantenerlas** en esas cifras, por lo que será necesario monitorizar periódicamente las concentraciones séricas. En muchas ocasiones hay que suplementar durante toda la vida, ya que los pacientes, especialmente con deficiencia, tras una dosis de carga vuelven a presentar cifras bajas de calcifediol al mantenerse las causas que la provocaron.

En la **TABLA 2** se puede observar un algoritmo⁽³⁹⁾ con las recomendaciones de suplementación con vitamina D en caso de insuficiencia, deficiencia o deficiencia severa. Evidentemente, habrá otras pautas que pueden ser igualmente efectivas,

lo realmente importante es conseguir, con independencia de la que se utilice, concentraciones séricas >30 ng/ml en el menor tiempo posible.

Aunque en los últimos años han aparecido estudios que han presentado un mayor riesgo de fracturas y caídas cuando se utilizan altas dosis de vitamina D^(40,41), las dosis recomendadas están alejadas de esas cifras. La dosis de carga de 180.000 UI de calcifediol se debe utilizar solo en casos de deficiencia severa (<10 ng/ml)⁽³⁹⁾ y la dosis de mantenimiento dependerá de la concentración sérica alcanzada. Podemos utilizar colecalciferol o calcifediol para el tratamiento de la deficiencia moderada y severa pero es mejor utilizar calcifediol ya que ha demostrado ser más rápido y potente⁽⁴²⁾.

CONCLUSIÓN

Existe suficiente evidencia sobre los beneficios de la vitamina D para el mantenimiento de la salud ósea y, aunque no es tan consistente, la vitamina D ha demostrado en numerosos estudios su papel etiopatogénico en la aparición y/o agravamiento de numerosas patologías.

Sería deseable que los médicos de Atención Primaria pudieran estar autorizados (la mayoría no lo están) para poder solicitar la determinación de calcifediol y así tratar adecuadamente a los pacientes. Estaría totalmente justificado debido a los beneficios que hemos constatado en estas líneas, la alta prevalencia de hipovitaminosis y a los medios sencillos, económicos y eficaces que existen para tratarla.

PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

La paciente acude a consulta remitida por su médico de Atención Primaria por presentar osteopenia con pérdida acelerada de masa ósea.

Antecedentes familiares

Como único dato de interés su madre tuvo una fractura de cadera a los 82 años y una hermana intervenida de melanoma hace varios años y libre de enfermedad actualmente.

Antecedentes personales

- Mujer de 56 años de edad.
- Menopausia a los 44 años.
- Escasa ingesta de lácteos, fumadora de unos 10 cigarrillos diarios, no consume alcohol.
- Toma poco el sol por miedo al cáncer de piel.
- No presenta ninguna enfermedad crónica de interés.
- No tiene historia de fracturas por fragilidad.

Exploración física

- Índice de masa corporal: 22 kg/m².
- Exploración normal.

Pruebas complementarias

- **Análisis:** destaca una calcemia en el límite inferior de la normalidad (8,5 mg/dl, rango: 8,50-10,10), una vitamina D con deficiencia severa (7,2 ng/ml), una hormona paratiroidea (PTH) de 93 pg/ml (rango: 7,00-74,00) y el propéptido aminoterminal del procólágeno tipo I (P1NP) discretamente aumentado en 65,9 ng/ml (rango: 19,6-61,2).
- **Radiografía:** no se aprecian fracturas vertebrales ni pseudofracturas.
- **Densidad mineral ósea (DMO):** no se realiza, ya que la paciente se la hace de forma regular porque le preocupa tener osteoporosis. La DMO de cadera era normal:
 - » *Columna lumbar año 2010:* 1,052 (g/cm²); T score -0,10.
 - » *Columna lumbar año 2014:* 0,889 (g/cm²); T score -1,54. Pérdida del 15,5% de masa ósea (4% anual). La paciente se encontraba asintomática.
 - » *Columna lumbar año 2015:* 0,842 (g/cm²); T score -1,99. Pérdida del 5,2% (4,6% anual). La paciente seguía asintomática.

Diagnóstico

Osteopenia tipo I. Posible Osteomalacia. Hiperparatiroidismo secundario a deficiencia severa de vitamina D.

Tratamiento pautado

- **Hábitos saludables:** consumo de 3-4 raciones de lácteos al día, caminar 1 hora diaria, tomar el sol (al menos 15 minutos diarios), evitar tóxicos (alcohol y tabaco), dieta equilibrada evitando las dietas hiperproteicas y el exceso de sal.
- **Calcifediol 3 mg:** 1 ampolla bebida una sola vez. A los dos meses se comprobó la concentración sérica y al encontrarse en 26 ng/ml se le aconsejó una dosis de mantenimiento de 1 cápsula de calcifediol 0,266 mg cada 15 días.
- De momento no requiere tratamiento con antirresortivos.

Evolución

Se revisó a la paciente al año y había seguido las recomendaciones tanto de los hábitos saludables como del tratamiento con vitamina D, excepto tomar el sol, ya que le tenía miedo por el problema de su hermana.

La calcemia había mejorado encontrándose en 8,9 mg/dl, la vitamina D se encontraba en 42 ng/ml, la PTH se había normalizado y el resultado de la densitometría ósea que se realizó (en el mismo densitómetro) no solo demostró que se había frenado la pérdida de masa ósea, sino también que había aumentado un 3% con respecto a la del año previo. Los marcadores bioquímicos previos al tratamiento con calcifediol mostraban un aumento del remodelado óseo que justificaban la pérdida de masa ósea y que revirtió al normalizarse los valores séricos de vitamina D.

Al margen de que un 30% de las pacientes con menopausia, especialmente con menopausia precoz, presentan una pérdida acelerada de masa ósea (aunque suele ocurrir durante los primeros 10 años y luego se estabiliza), la paciente también presentaba una osteomalacia (no confirmada por biopsia) por la deficiencia severa de vitamina D que tenía, posiblemente desde hacía tiempo y agravada por la escasa ingesta de calcio.

El aumento de masa ósea que se ha conseguido en solo un año demuestra que el problema fundamental era las concentraciones tan bajas de vitamina D, consiguiéndose una mejora por la mineralización del exceso de osteoide que presentaba.

El caso que se nos presenta es bastante habitual en la práctica clínica al no utilizarse de forma habitual suplementos nutricionales de vitamina D y siendo baja la ingestión promedia poblacional; además existe el claro determinante de la baja exposición solar. Su índice de masa corporal normal descarta, al menos en parte, las muy bajas concentraciones séricas de calcifediol.

Todos estos factores parecen determinar el claro hiperparatiroidismo secundario a concentraciones muy bajas de vitamina D, que se desarrolla como mecanismo protector de la concentración de calcio en sangre.

Es también una observación muy interesante, y anteriormente descrita, el gran aumento de la densidad mineral ósea valorada por densitometría en situaciones como esta. En apenas unos meses, la normalización de las concentraciones de hormona D y de calcio, fósforo y PTH se acompañan de una mineralización de exceso de osteoide que, como el autor refleja, puede ser relevante clínicamente.

Dr. Esteban Jódar Gimeno

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

Bibliografía

- (1). Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- (2). Wolden-Kirk H, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Extraskelatal effects of vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:571-94.
- (3). Aguado P, Del Campo MT, Garcés MV, González Casaus ML, Bernad M, Gijón Baños J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int* 2000;11:739-44.
- (4). Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- (5). Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs and Ageing* 2007;24:1017-29.
- (6). Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364:248-54.
- (7). Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
- (8). Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-81.
- (9). González Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3.ª versión actualizada 2014). *Rev Clin Esp* 2015;215:515-26.
- (10). Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
- (11). Gómez de Tejada MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:53-64.
- (12). Quesada-Gómez JM, Díaz-Curiel M, Sosa-Henríquez M, Malouf-Sierra J, Nogués-Solán X, Gómez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:175-7.
- (13). Olmos JM, Hernández, JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int* 2016;27:105-13.

Bibliografía

- (14). Priemel M, von Domarus C, Klatter A, Kessler S, Schlie J, Meier S, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010;25:305-12.
- (15). Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
- (16). Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
- (17). Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016;27:367-76.
- (18). Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *Biomed Res Int* 2015;2015:953241.
- (19). Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
- (20). Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Puertas S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD007146.
- (21). Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:239-44.
- (22). Peris P, Martínez Ferrer A, Monagal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25(OH)D serum levels influence adequate response to bisphosphonates treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012;51:54-8.
- (23). Hong Q, Xu J, Xu S, Lian L, Zhang M, Ding. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2014;53:1994-2001.
- (24). Urruticoechea Arana A, Martín-Martínez MA, Castañeda S, Piedra CA, González Juanatey C, Llorca J, et al. CARMA Project Collaborative Group. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: Results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Res Ther* 2015;17:211.
- (25). Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146351.
- (26). Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:827-33.
- (27). Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006;5:114-7.
- (28). Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2013;40:265-72.
- (29). Baldini C, Delle Sedie A, Luciano N, Pepe P, Ferro F, Talarico R, et al. Vitamin D in "early" primary Sjögren's syndrome: does it play a role in influencing disease phenotypes? *Rheumatol Int* 2014;34:1159-64.
- (30). Erten Ş, Şahin A, Altunoğlu A, Gemcioğlu E, Koca C. Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy subjects. *Int J Rheum Dis* 2015;18:70-5.
- (31). Groseanu L, Bojinca V, Gudu T, Saulescu I, Predeteanu D, Balanescu A, et al. Low vitamin D status in systemic sclerosis and the impact on disease phenotype. *Eur J Rheumatol* 2016;3:50-55.
- (32). Pokhai GG, Bandagi S, Abrudescu A. Vitamin D levels in ankylosing spondylitis: does deficiency correspond to disease activity? *Rev Bras Reumatol* 2014;54:330-4.
- (33). Touma Z, Eder L, Zisman D, Feld J, Chandran V, Rosen CF, et al. Seasonal variation in vitamin D levels in psoriatic arthritis patients from different latitudes and its association with clinical outcomes. *Arthritis Care Res* 2011;63:1440-7.
- (34). Bergink AP, Zillikens MC, Van Leeuwen JP, Hofman A, Uitterlinden AG, van Meurs JB. 25-Hydroxyvitamin D and osteoarthritis: A meta-analysis including new data. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:539-46.
- (35). Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natu SM, Agarwal S, et al. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471:3556-62.
- (36). Bhatti SA, Shaikh NA, Irfan M, Kashif SM, Vaswani AS, Sumbhai A, Gunpat. Vitamin D deficiency in fibromyalgia. *J Pak Med Assoc* 2010;60:949-51.
- (37). Okyay R, Kocyiğit BF, Gürsoy S. Vitamin D levels in women with fibromyalgia and relationship between pain, tender point count and disease activity. *Acta Medica Mediterranea* 2016;32:243-7.
- (38). Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxy-cholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-10.
- (39). Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clin (Barc)* 2014;142:125-31.
- (40). Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fracture in older women: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
- (41). Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:175-83.
- (42). Navarro Valverde C. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:205-8.

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% w/w) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol: • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal. • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez establecido 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), hipercalcia (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 deberán 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 deberán 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-hidroxisilva va a activarse por el 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 calcifediol desde su precursor 7-desidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyen la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado 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 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 antianginosos, 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:** 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 ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos cardíacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progrese se puede producir anorexia. **Trastornos 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 periodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcia, 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, hipotensión (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 fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hídroelectrolíticos 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 el 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-hidroxisilva; 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 destinatarios (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 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 Periodo 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. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 Euros (PVP IVA).

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

NUEVA y ÚNICA
presentación de
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

Calcifediol 250
250HD₃ CALCIDIOL CALCIFEDIOL
Calcidiol Calcifediol
Calcifediol CALCIDIOL 250HD₃
250HD₃ 250HD₃
CALCIDIOL Ca
Calcifediol CALCIFEDIOL
250HD₃ 25
Calcifediol Ca
250HD₃ CAL
Calcifediol C
diol 25
ID₃ CALCIDIO
CALCIDIOL 250
250HD₃ Calcifediol
CALCIDIOL 250HD₃ CALCIFEDIOL
Calcifediol CALCIFEDIOL
Calcifediol 250HD₃ Calcifediol
CALCIFIEDIOL CALCIDIOL

35
años

DE EXPERIENCIA
EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE LA
HIPOVITAMINOSIS D

Calcifediol, la vitamina D siempre

RENTABILIDAD

53% AHORRO*

FINANCIADO POR EL SNS

APTO PARA
CELÍACOS

SIN
LACTOSA

Cada cápsula contiene 16.000 UI (0,266 mg)



10 cápsulas blandas

HIDRO031770002817

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