

**Dr. José Antonio Blázquez Cabrera**

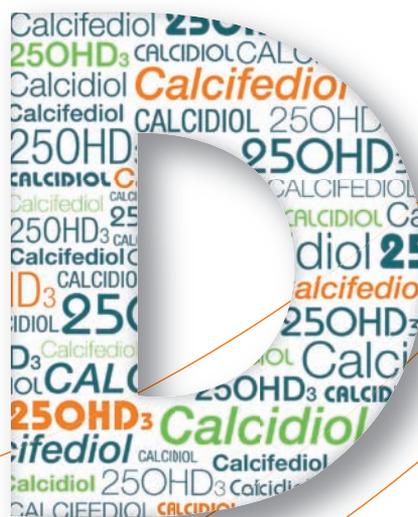
Servicio de Medicina Interna  
Unidad de Osteoporosis  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete



# Recomendaciones en la práctica clínica

## Déficit de VITAMINA D

en Medicina Interna



Coordinador

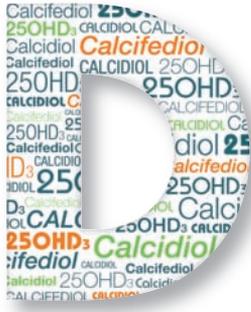
Dr. Esteban Jódar Gimeno



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

DEPÓSITO LEGAL: M-9131-2017 • ISBN: 978-84-617-9556-7

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 Medicina Interna

**Dr. José Antonio Blázquez Cabrera**

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Osteoporosis  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

### PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D EN POBLACIÓN INGRESADA

En los humanos, la vitamina D se adquiere mediante la transformación de 7-dehidrocolesterol en la epidermis por exposición a la radiación ultravioleta y el aporte dietético. La vitamina D se metaboliza en el hígado a 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) y en el riñón a la forma activa 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]<sub>2</sub>D)<sup>(1)</sup>.

Tradicionalmente se viene admitiendo que una exposición solar de cara y brazos (y piernas en su caso) de aproximadamente 15 minutos, 3 veces por semana, es suficiente para tener cubiertas las necesidades de vitamina D en pacientes de mediana edad. Sin embargo, se ha demostrado que solamente en verano se alcanzan niveles adecuados. En los meses de noviembre a febrero, por encima del paralelo 35 la síntesis cutánea de vitamina D es prácticamente nula, por la incidencia de los rayos solares (latitud de la península; 36-43° N; Canarias: 28-29° N). Por otra parte, las cremas de protección solar, necesarias para evitar riesgos en muchas personas, impiden la síntesis de vitamina D.

Con la edad disminuye progresivamente la síntesis cutánea de vitamina D (a los 60 años ha bajado al 50% respecto a los 20 años); así, los ancianos necesitarían al menos 30 minutos diarios de exposición solar de piel. La media de ingesta alimentaria de vitamina D es menor de 200 UI diarias (son alimentos ricos en vitamina D los pescados azules, el aceite de hígado de bacalao y la yema de huevo)<sup>(2-4)</sup>.

El déficit de vitamina D, según todos los estudios epidemiológicos, es muy frecuente en cualquier edad y sobre todo en los ancianos.

Dentro de este panorama general, ¿cuál es la situación del paciente ingresado, y concretamente en Medicina Interna? A continuación describimos algunos estudios al respecto.

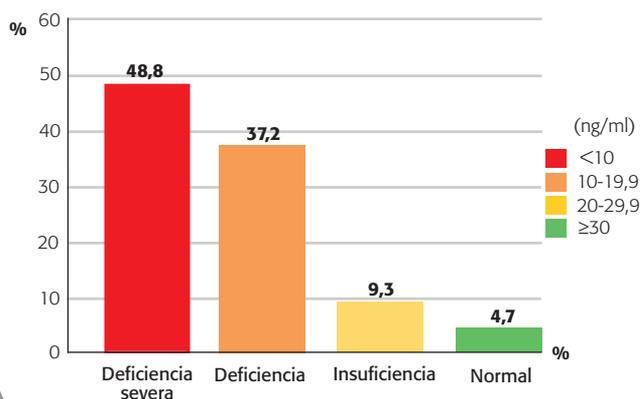
El primer estudio de referencia se realizó en Boston (EE.UU.) en 1994. Incluyó a 290 pacientes ingresados por patología médica, con una media de edad de 62 años. Se estableció como insuficiencia de vitamina D una concentración <15 ng/ml y deficiencia de vitamina D <8 ng/ml. En el primer grupo estaba el 34% de los pacientes y en el segundo el 22%, con una prevalencia global de déficit de vitamina D del 57%<sup>(5)</sup>.

Similares resultados se han obtenido en un estudio reciente realizado en Suiza, que incluyó a más de 4.000 pacientes ingresados por patología médica, con una media de edad de 63 años. Presentaban insuficiencia de vitamina D (<20 ng/ml, método por quimioluminiscencia) el 35,5% y deficiencia de vitamina D (<10 ng/ml) el 18,7%, con una **prevalencia global de déficit de vitamina D del 65%**<sup>(6)</sup>. En este estudio, las tres principales patologías de ingreso fueron problemas neurológicos (25%), cardiovasculares (22%) e infecciosos (14%), y las tres principales comorbilidades fueron insuficiencia renal (15%), neoplasias (15%) y diabetes (14%).

En el año 2011 realizamos un estudio en nuestro hospital. Se analizaron prospectivamente durante un mes (15 de marzo a 15 de abril) los pacientes ingresados en la sección de Medicina Interna del Hospital Perpetuo Socorro de Albacete. El perfil predominante de paciente era el de anciano, con pluripatología y polifarmacia que ingresa por un proceso agudo. Fueron evaluados 86 pacientes: 37 hombres (43%) y 49 mujeres (57%), con una mediana de edad de 84 años (39-96 años). Las concentraciones de 25(OH)D<sub>3</sub> se midieron en un laboratorio externo por electroquimioluminiscencia (ECLIA).

**Figura 1**

Niveles de vitamina D en una muestra de pacientes ancianos ingresados en Medicina Interna<sup>(7)</sup>



Los niveles de 25(OH)D, según categorías, fueron: normal (>30 ng/ml) 4,7%; insuficiencia (20-30 ng/ml) 9,3%; deficiencia (10-20 ng/ml) 37,2%, y deficiencia severa (<10 ng/ml) 48,8% (FIGURA 1)<sup>(7)</sup>.

Por tanto, el 85% de los pacientes tenían deficiencia de vitamina D, con un predominio de la deficiencia severa y solamente un 8,6% del total estaban con algún suplemento de vitamina D (con o sin calcio)<sup>(8)</sup>. Resultados similares obtuvimos en pacientes ingresados por fractura de cadera<sup>(9)</sup>.

Como vemos, hay algunas diferencias entre los trabajos referidos en los criterios para establecer el déficit de vitamina D y sus categorías. Aun teniendo en cuenta este punto, en nuestros estudios encontramos déficit de vitamina D (<20 ng/ml) en el 85% de los pacientes, unos 20 puntos por encima de los anteriores, que coincide aproximadamente con la diferencia de la media de edad: son 20 años mayores.

### ¿Cuál es el umbral de déficit de vitamina D?

Numerosos estudios, desde hace años, muestran una prevalencia muy elevada de déficit de vitamina D en cualquier colectivo: pacientes ingresados, no ingresados, jóvenes, ancianos, etc. ¿Cómo es posible que tanta población general sea deficiente de vitamina D?

No existe un acuerdo sobre los valores de referencia (TABLA 1)<sup>(10,11)</sup>. El Instituto de Medicina americano fijó el déficit en una concentración <20 ng/ml de 25(OH)D, que fue la utilizada por él para hacer las recomendaciones de RDA (Recommended Dietary Allowance: Ración Diaria Recomendada) del año 2011. Sin embargo, en un reciente artículo se indica que se ha hecho una aplicación incorrecta del RDA, que refleja el requerimiento estimado para la población en el límite alto de distribución. Se establece que es más adecuado para la población general aplicar el EAR (Estimated Average Requirements: Media Estimada de Requerimientos).

El EAR es la mediana en la distribución de los requerimientos humanos y equivale a la ingesta que satisface las necesidades del 50% de la población, lo que corresponde a un valor de 25(OH)D de 16 ng/ml o menos. Con estos valores de referencia, el déficit de la población general es bastante menor del estimado previamente<sup>(12)</sup>.

**Tabla 1**

Clasificación según la concentración en sangre de 25(OH)D

	IOM (ng/ml)	SEIOMM (ng/ml)
Deficiencia	<12	<20
Insuficiencia	12-20	20-30
Suficiente	>20	>30

IOM: Institute of Medicine; SEIOMM: Sociedad Española Investigación Ósea y Metabolismo Mineral

### DÉFICIT DE VITAMINA D Y MORBIMORTALIDAD

En los últimos años, se han publicado múltiples estudios sobre la posible asociación entre el déficit de vitamina D y el curso clínico desfavorable, que incluye la mortalidad y otros índices como estancia prolongada, empeoramiento funcional, gravedad de las enfermedades y mayor riesgo de infecciones. Sin embargo, la mayoría de los estudios han sido no concluyentes debido al tamaño insuficiente y a otras limitaciones metodológicas.

El estudio suizo antes mencionado es el más completo en ese aspecto hasta la fecha y con un dato muy importante entre sus resultados. Se encontró una **relación entre déficit de vitamina D y mortalidad**, con un OR (odds ratio) de mortalidad a los 30 días de 1,49 (1,04-2,14) para insuficiencia y 1,92 (1,30-2,85) para la deficiencia de vitamina D; asimismo, la deficiencia de vitamina D se asoció a una estancia más prolongada, caídas, empeoramiento funcional y peor calidad de vida<sup>(6)</sup>. Sin embargo, tal como señalan los autores, no es posible establecer si el aumento de la morbilidad se debe al déficit de vitamina D o este es simplemente un reflejo de enfermedad más grave, baja exposición al sol o desnutrición, a pesar de que el análisis de regresión se hizo teniendo en cuenta estos factores. Sin embargo, los resultados no son uniformes. Así, en otro estudio reciente en pacientes con sepsis y shock séptico, los pacientes deficientes de vitamina D no tienen un curso más desfavorable<sup>(13)</sup>.

La vitamina D es también considerada como una proteína de fase aguda negativa, por las muy bajas concentraciones en las enfermedades agudas, curso clínico desfavorable y elevada mortalidad. Varios mecanismos pueden ser los responsables, como una disminución en las proteínas transportadoras de vi-

## Vitamina D y fuerza muscular

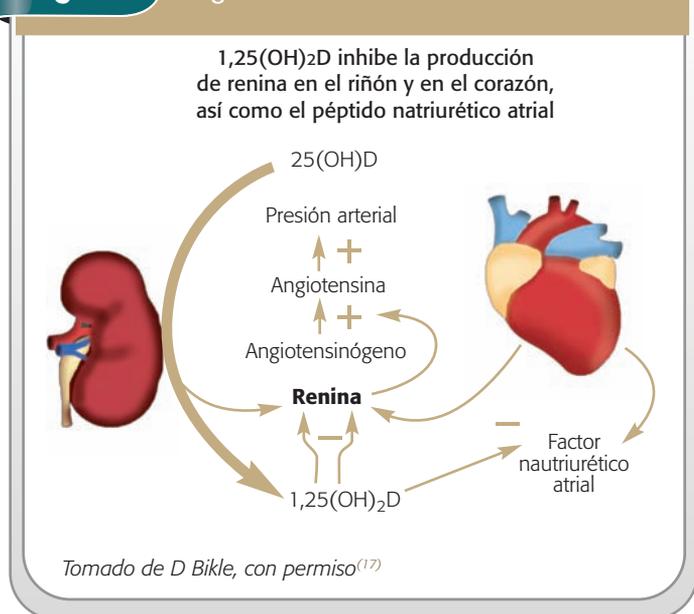
El VRD está presente en los miocitos, aunque en muy pequeña cantidad. Parece haber un efecto directo de la vitamina D sobre el músculo, mediante acciones no genómicas, como es la activación de la proteincinasa C, que promueve la liberación de calcio e incrementa el depósito de calcio, que es esencial para la contracción muscular<sup>(18)</sup>. El déficit de vitamina D se asocia con un empeoramiento de la fuerza muscular y un mayor riesgo de caídas, como ya ha sido reseñado en otro capítulo de esta serie<sup>(19,20)</sup>. Si bien no se ha logrado demostrar una relación entre los niveles basales de vitamina D y la fuerza muscular, la corrección del déficit sí ha supuesto una mejora en la fuerza muscular y una ligera disminución de las caídas<sup>(21-24)</sup>.

Respecto a las dosis eficaces, se ha visto que la administración de grandes dosis (60.000 UI mensuales de colecalciferol) no ha supuesto una mejora en la situación funcional y han empeorado las caídas, comparado con dosis más bajas (24.000 UI)<sup>(25)</sup>.

## Vitamina D y riesgo cardiovascular

Los modelos animales sugieren un papel importante de la vitamina D en el sistema cardiovascular. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D bloquea la producción de la renina, con lo cual disminuye la hipertrofia de los cardiomiocitos y la fibrosis (FIGURA 2)<sup>(26)</sup>. En los estudios clínicos se ha observado una asociación entre concentraciones bajas de vitamina D (<15 mg/dl) y la hipertensión arterial<sup>(27,28)</sup>. Asimismo, se ha encontrado asociación inversa entre concentraciones de vitamina D y calcificación coronaria y aterosclerosis.

**Figura 2** Regulación de la función cardiovascular



tamina D y un aumento de la conversión de 25(OH)D en 1,25(OH)<sub>2</sub>D. También hay que tener en cuenta que la medición de la vitamina D total depende de los niveles de albúmina, generalmente bajos en los pacientes graves<sup>(14,15)</sup>. Por último, se ha sugerido que la vitamina D pueda tener efectos antiinflamatorios y antiproliferativos, como veremos más adelante. Esto explicaría el curso desfavorable de los pacientes muy deficitarios<sup>(16)</sup>.

### PAPEL DE LA VITAMINA D EN LAS ENFERMEDADES MÁS COMUNES DE MEDICINA INTERNA

La vitamina D es fundamental en el metabolismo óseo, pero además tiene efectos pleiotrópicos, debido a que una mayoría de células humanas expresan receptores para la misma.

El raquitismo y la osteomalacia son las enfermedades tradicionalmente asociadas con el déficit de vitamina D. Asimismo, dicho déficit es uno de los factores en la patogénesis de la osteoporosis. La vitamina D tiene también un papel en la fuerza muscular, que repercute en la aparición de las caídas. Además de ser un elemento clave en la función musculoesquelética, la vitamina D tiene otras acciones «no clásicas» que revisamos a continuación. El elemento clave para ello es el **receptor de la vitamina D (VDR)**.

Según esbozamos al inicio el metabolismo de la vitamina D, 7-dehidrocolesterol es removido desde la piel y transportado por la proteína de unión a la vitamina D al hígado, donde posteriormente se hidroxila en la posición 25 de la cadena lateral a 25-hidroxivitamina D por el CYP2R1 y CYP27A1, proporcionando el sustrato para la hidroxilación renal, mediante la 1- $\alpha$ -hidroxilasa (CYP27B1) para formar el metabolito activo 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]<sub>2</sub>D) que se une al receptor de la vitamina D.

El complejo 1,25(OH)<sub>2</sub>D/VDR actúa como un factor de transcripción en combinación con el receptor retinoide X (RXR) para inducir genes que activan el transporte intestinal de calcio y fosfato y el flujo de fosfato en el esqueleto. Pero el VDR se encuentra en casi todas las células del organismo y el CYP27B1 y las 25-hidroxilasas también tienen una distribución amplia, de tal forma que todas las células pueden ser diana de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, y muchas de ellas sintetizan su propio 1,25(OH)<sub>2</sub>D sin depender de la producción renal. Además, el VDR puede actuar sin su clásico ligando —1,25(OH)<sub>2</sub>D—, el RXR no es el único factor asociado a VDR para la transcripción y la vitamina D puede ejercer acciones genómicas y no genómicas.

Estas observaciones han llevado a implicar a la vitamina D en la regulación de «todos» los procesos biológicos, más allá de la homeostasis del hueso y, por tanto, a investigar el papel de la vitamina D en la prevención y tratamiento de una gran cantidad de enfermedades<sup>(17)</sup>.

La consecuencia previsible es un aumento de eventos cardiovasculares en los pacientes con déficit de vitamina D (<15 mg/dl), que incluyen infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca y muerte súbita<sup>(29)</sup>. Aunque hay algunos estudios con resultados negativos en cuanto a dicha asociación, predominan los positivos<sup>(30,31)</sup>. En el infarto de miocardio, de forma específica se ha observado un aumento de la incidencia, complicaciones y mortalidad en los pacientes deficitarios de vitamina D<sup>(32)</sup>.

### ¿Qué efecto tiene sobre el sistema cardiovascular el aporte de vitamina D?

Los resultados de los ensayos frente a placebo hasta ahora son muy pobres. No hay diferencia en la hipertensión arterial y tan solo se ha conseguido una mínima reducción de la mortalidad (7%) cuando se administra vitamina D más calcio<sup>(33)</sup>.

## Vitamina D y diabetes mellitus/obesidad

La célula  $\beta$  de los islotes del páncreas expresa VDR y CYP27B1. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D junto con el calcio promueve la secreción de insulina y la estimulación de la captación de glucosa por los tejidos periféricos. La insulina, a su vez, promueve la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D por el riñón (FIGURA 3). De esta forma, el déficit de vitamina D, junto con el calcio bajo, tiene un efecto supresor sobre la secreción de insulina<sup>(34)</sup>. Existen múltiples estudios que muestran un aparente aumento de riesgo de diabetes ligado a concentraciones bajas de vitamina D, por disminución de la secreción de insulina y aumento de la resistencia a la insulina; ahora bien, esta asociación es muy débil cuando se corrige por IMC (índice de masa corporal)<sup>(35,36)</sup>.

En cuanto a la obesidad, también se asocia a concentraciones bajas de vitamina D por el almacenamiento en la grasa y posiblemente una disminución de la exposición solar y de la eficiencia en la producción cutánea de vitamina D. Sin embargo, los ensayos clínicos de tratamiento con vitamina D no han demostrado hasta ahora un beneficio claro en la prevención de la diabetes ni en la reducción de la obesidad.

## Vitamina D, sistema inmune y enfermedades infecciosas

La mayoría de las células del sistema inmune (células dendríticas, linfocitos T y B) expresan VDR y CYP27B1, y algunas pueden producir 1,25(OH)<sub>2</sub>D a partir de vitamina D circulante. El CYP27B1 es estimulado por citocinas. Cuando dicha estimulación está incontrolada conduce a la hipercalcemia, con 1,25(OH)<sub>2</sub>D elevada como ocurre en la sarcoidosis y los linfomas.

Existen dos tipos fundamentales de inmunidad: adaptativa e innata (FIGURA 4). Vemos brevemente el papel de la vitamina D en cada una:

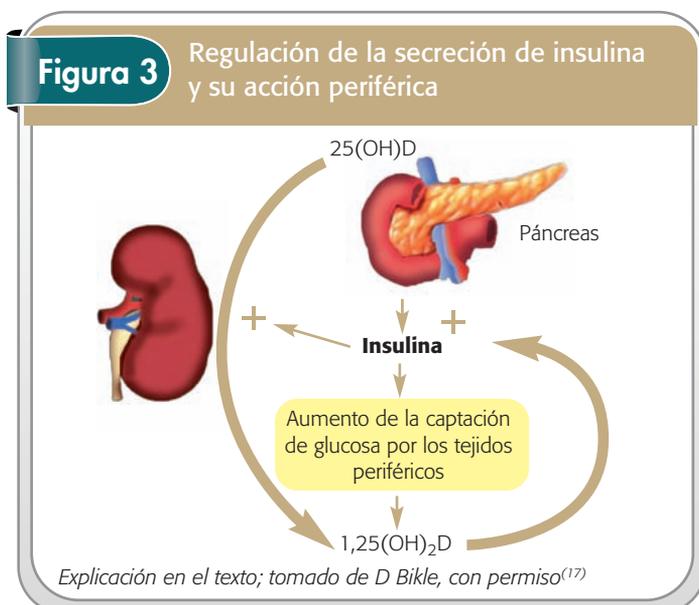
- **Inmunidad adaptativa.** La 1,25(OH)<sub>2</sub>D induce la diferenciación de los linfocitos T<sub>regs</sub>, que producen la IL (interleucina)-10, la cual suprime el desarrollo de los linfocitos T<sub>H</sub> 1 y T<sub>H</sub> 17, lo que conduce a la tolerancia inmune. Además, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D interviene, de forma directa (estimulación de Th2) o indirecta, en la regulación de otras citocinas implicadas en los procesos inflamatorios. El resultado es la supresión global de la vía inmune adaptativa.

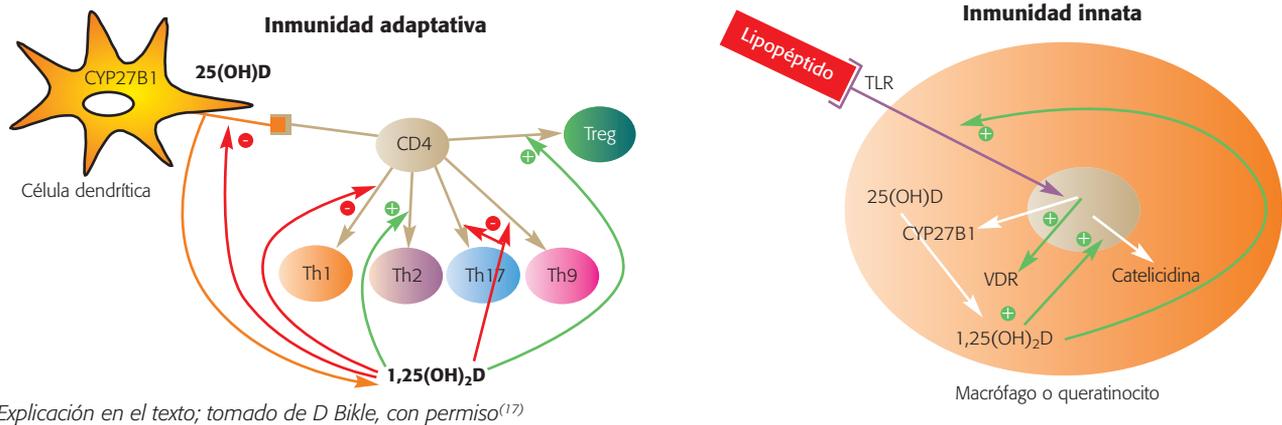
En los modelos experimentales de algunas enfermedades autoinmunes (lupus, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal...) se ha demostrado una mejoría o prevención de la misma con la 1,25(OH)<sub>2</sub>D o uno de sus análogos, así como una disminución del rechazo en los trasplantes. Igualmente, los estudios clínicos encuentran asociación entre los niveles de vitamina D y la presencia de enfermedades autoinmunes. Una vez más, no disponemos hasta la fecha de ensayos terapéuticos con resultados positivos para la vitamina D, salvo en la dermatitis atópica, en que sí ha demostrado ser beneficiosa<sup>(17,37)</sup>.

- **Inmunidad innata.** La respuesta inmune innata implica la activación de los receptores *Toll-like* (TLR), que se expresan en los neutrófilos, monocitos, macrófagos y en muchas células epiteliales. Los TLR reconocen productos de agentes infecciosos y activan las células para producir citocinas y AMPc (péptidos antimicrobianos cíclicos), como la catelicidina. La estimulación de TLR en macrófagos o en queratinocitos conduce a un aumento del CYP27B1 y de la expresión de VDR. Con un adecuado sustrato de la 25(OH)D, estas células producen 1,25(OH)<sub>2</sub>D, que induce la catelicidina. Esta puede matar organismos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis*. Así, ya se demostró hace tiempo una mayor susceptibilidad de los individuos deficitarios de vitamina D a la tuberculosis<sup>(38)</sup>. La activación de la catelicidina también puede tener consecuencias negativas, como una posible contribución a la aparición de psoriasis.

### ¿Vitamina D en el tratamiento de la tuberculosis?

Hasta la fecha se han publicado 8 ensayos aleatorizados sobre vitamina D como coadyuvante en el tratamiento de la tuberculosis. Solamente uno de ellos, con metodología apropiada, en el que se administraban dosis altas de vitamina D a pa-



**Figura 4** Regulación de las vías inmunes adaptativa e innata

cientes deficitarios, mostró un efecto beneficioso, acortando el tratamiento de 6 a 4 meses; en dos estudios hubo un efecto paradójico de reacciones inflamatorias severas. Se necesitan más evidencias para hacer recomendaciones sobre vitamina D como tratamiento coadyuvante de la tuberculosis<sup>(39)</sup>.

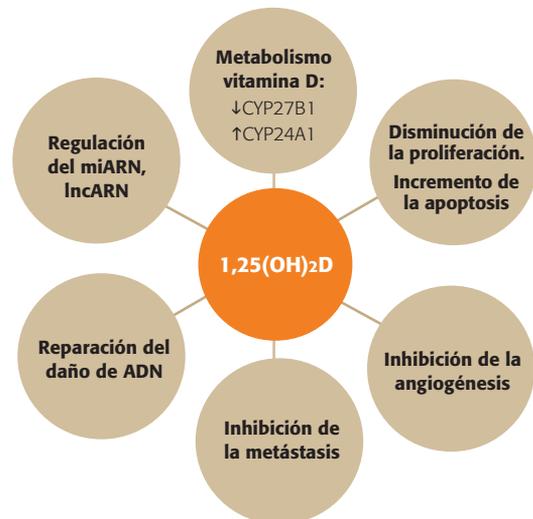
## Vitamina D y cáncer

Los efectos potenciales antiproliferativos de la vitamina D sobre una gran cantidad de células han producido una eclosión en la investigación sobre vitamina D y cáncer en los últimos años. A continuación se describen los mecanismos celulares del posible efecto antineoplásico de la vitamina D (FIGURA 5)<sup>(17)</sup>.

- **Alteraciones en los niveles de VDR y metabolismo de la vitamina D.** Muchos de los tumores expresan VDR y CYP27B1, cuyo grado de expresión se va perdiendo con la progresiva desdiferenciación del tumor, lo cual representa un signo de mal pronóstico. También hay un aumento en la expresión del CYP24A1, que se asocia a resistencia a 1,25(OH)<sub>2</sub>D y es un signo de mal pronóstico del tumor.
- **Regulación de miARN, lncARN.** Se han identificado un número de micro ácidos ribonucleicos (miARN) regulados por 1,25(OH)<sub>2</sub>D-VDR, como el miR145, que bloquea la expresión de E2F3, un regulador clave de la proliferación. El VDR también interviene en la regulación de algunos ARN largos no codificados (lncARN), como los lncARN oncogénicos de los queratinocitos.
- **Efecto antiproliferativo. Apoptosis.** La 1,25(OH)<sub>2</sub>D inhibe las ciclinas, lo que provoca parada en el ciclo celular G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>. Por otra parte, se ha comprobado un efecto antiproliferativo de la vitamina D en el cáncer colorrectal dependiente del receptor sensor del calcio (CaSR). La 1,25(OH)<sub>2</sub>D promueve la apoptosis de algunos tipos de células, como las de cáncer gástrico y de colon, estimulando la expresión de algunos genes proapoptóticos.

- **Reparación del daño de ADN.** La 1,25(OH)<sub>2</sub>D protege contra el daño oxidativo del ácido desoxirribonucleico (ADN).
- **Inhibición de la angiogénesis.** La 1,25(OH)<sub>2</sub>D reduce la expresión del factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF: *vascular endothelial growth factor*), inhibiendo la proliferación endotelial y la neovascularización.
- **Inhibición de metástasis.** La 1,25(OH)<sub>2</sub>D reduce la capacidad invasiva de las células tumorales por varios mecanismos. Uno de ellos es el aumento de la expresión de E-caderina y la disminución de la expresión de la molécula 1 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario.

Los resultados de **experimentación animal** confirman la relación entre algunos tipos de cáncer y la vitamina D, de forma específica en cáncer de colon, mama, próstata y cáncer de piel no melanoma. El déficit de vitamina D favorece el cáncer de colon a través de la vía Wnt/β-catenina.

**Figura 5** Mecanismos mediante los cuales 1,25(OH)<sub>2</sub>D suprime la formación de cáncer

En el cáncer de mama, el déficit de vitamina D incrementa el desarrollo de metástasis óseas, mientras que los agonistas del VDR pueden frenarlo. El cáncer de próstata se desarrolla más rápidamente en modelos de tumores transgénicos en ratones carentes de VDR y altas dosis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D frena el crecimiento de tumores. En el cáncer de piel no melanoma, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D aplicada de forma tópica, protege al menos de los efectos tempranos de los rayos UV.

### Estudios clínicos

Los estudios epidemiológicos muestran una reducción de la incidencia del cáncer de colon en los individuos con concentraciones más altas de vitamina D, frente a las más bajas. Los datos son consistentes acerca del **papel protector de la vitamina D en el cáncer de colon**<sup>(40)</sup>. En el cáncer de mama también se observa una reducción del riesgo asociada a concentraciones adecuadas de vitamina D, pero los resultados no son tan uniformes. En el cáncer de próstata, no se han encontrado resultados favorables<sup>(41,42)</sup>.

### Resumen

Las acciones extraesqueléticas de la vitamina D afectan a la mayor parte de los órganos y sistemas, debido a la presencia del VDR en casi todas las células, muchas de las cuales tienen la enzima CYP27B1, que produce 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Una cantidad ingente de estudios celulares y animales indican que la vitamina D tiene un efecto importante en la prevención del cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes y mejora de la función muscular.

Sin embargo, los ensayos clínicos hasta ahora no han conseguido demostrar de una manera uniforme el efecto preventivo del aporte de vitamina D. Es de esperar avances con los ensayos en marcha.

## MANEJO DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D. UNA GUÍA PRÁCTICA

### Requerimientos de vitamina D

Tal como señalaba el documento de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) y sociedades afines, son aquellos que aseguran unas concentraciones adecuadas de vitamina D<sup>(10)</sup>. Aquí surge la primera dificultad, ya que en los últimos años está habiendo un crecimiento exponencial de determinaciones de 25(OH)D. Es muy difícil sentar criterios al respecto. Tratando de simplificar, proponemos, de acuerdo con las directrices de algunas sociedades, solicitar concentraciones de 25(OH)D, junto con función renal, calcio, fósforo y hormona paratiroidea (PTH) en los casos que recoge la **TABLA 2**<sup>(43,44)</sup>. Con el dato del valor de vitamina D encuadramos al paciente en una de las categorías reflejadas en la **TABLA 1**.

Distinguiremos tres situaciones: individuos sanos, pacientes con enfermedades médicas diferentes a la osteoporosis y pacientes con osteoporosis. Nos limitaremos a las dos primeras, ya que la osteoporosis y/o fracturas han sido tratadas en otra publicación de esta serie.

- **Individuos sanos.** Hay entidades como el *Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN)* del Reino Unido que recomienda tomar una pequeña dosis (400 UI) de vitamina D en otoño e invierno. La cantidad necesaria estimada en el 97,5% de la población para mantener una concentración por encima de 10 ng/ml y proteger así la salud ósea es de 400 UI. El suplemento deberían tomarlo todas las personas con baja exposición al sol o con piel oscura. Debe evitarse el exceso de vitamina, que podría conducir a hipercalcemia, desmineralización ósea, calcificación de los tejidos y daño renal.

**Tabla 2** Indicaciones para determinar concentraciones de 25(OH)D

1. Pacientes con <b>osteoporosis</b> en los que se va a pautar un tratamiento que precisa repleción previa de vitamina D (principalmente denosumab y zoledrónico)
2. Pacientes con <b>síntomas musculoesqueléticos</b> que puedan atribuirse a déficit de vitamina D: osteomalacia o miopatía (ver caso clínico de esta publicación)
3. <b>Enfermedades o situaciones con riesgo conocido «clásico» de déficit:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy baja exposición al sol</li> <li>• Anciano frágil con alto riesgo de caídas y fractura</li> <li>• Malabsorción</li> <li>• Tratamientos con anticonvulsivantes, corticoides...</li> <li>• Hepatopatías</li> <li>• Insuficiencia renal crónica</li> </ul>
4. <b>Datos anormales de laboratorio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcio y fósforo bajos en sangre, calciuria baja</li> <li>• Fosfatasa alcalina elevada</li> <li>• PTH elevada</li> </ul>
5. <b>Opcional en otras patologías</b> (según criterio clínico): enfermedades autoinmunes, tuberculosis, depresión, deterioro cognitivo, diabetes mellitus, obesidad, enfermedades cardiovasculares
6. Cualquier otra situación en la que se considere útil para hacer un tratamiento ajustado

**Tabla 3** Pautas orientativas de vitamina D

25(OH)D (ng/ml)	Pauta de repleción	Pauta de mantenimiento
>25	No precisa	Valoración
20-25	No precisa	800 UI/día: vitamina D asociada a calcio* o sola
10-20	800 UI/día asociada a calcio* + **1 dosis de calcifediol o colecalciferol cada 2 semanas x 3 meses	800 UI/día asociada a calcio* + 1 dosis de calcifediol o colecalciferol al mes
5-10	800 UI/día asociada a calcio* + 1 dosis de calcifediol o colecalciferol cada semana x 1-2 meses	800 UI/día asociada a calcio* + 1 dosis de calcifediol o colecalciferol cada 2-4 semanas
<5	800 UI/día asociada a calcio* + 1 o 2 dosis de calcifediol o colecalciferol cada semana x 2 meses	800 UI/día asociada a calcio* + 1 dosis de calcifediol o colecalciferol cada 2 semanas. Ajustar después

\* Solo si está indicado y tolera el calcio

\*\*Calcifediol 16.000 UI; Colecalciferol monodosis 25.000 UI.

Elaboración propia

Sin embargo, otros autores no están de acuerdo en tratar a la población sana y sí recomendar un estilo de vida más saludable, que incluye mayor exposición al sol y una dieta variada y equilibrada<sup>(45,46)</sup>.

- Para mantener una buena salud ósea y lograr los beneficios pleiotrópicos de la vitamina se requiere una concentración de **25(OH)D de 30-50 ng/ml**, según el reciente documento «**Guías sobre suplementación de vitamina D**» (en proceso de publicación)<sup>(47)</sup>. El aporte estimado será de 400 a 2.000 UI diarias. La pauta a seguir será individualizada y equilibrada, teniendo en cuenta la edad del paciente, el estado de salud, hábitos de vida, latitud de residencia y, sobre todo, el valor de 25(OH)D, si está disponible. Según dicha guía, estas recomendaciones son válidas para pacientes que sufren una enfermedad con algún grado de asociación con la vitamina D (p. ej. anciano frágil con alto riesgo de caídas, otras enfermedades) y también para la población general, si bien en este caso no está claro, como hemos visto.

## Recomendaciones generales

### 1. Concentración óptima de 25(OH)D: 30-50 ng/ml.

### 2. Aporte suplementario estimado:

- *Osteoporosis y otros trastornos del metabolismo óseo:*
  - Mujeres y varones 50-70 años, 400-600 U; por encima de 70 años, 800 U.
  - Pacientes ancianos y/o institucionalizados, tratamiento con corticoides y antiepilépticos: 800-1.000 U/día.
  - Malabsorción: hasta 2.000 U/día.
  - Osteomalacia: hasta 4.000 U/día.

- *Otras enfermedades médicas* (infecciosas, autoinmunes, metabólicas...): 800-1.000 U/día.

Para un aporte individual más ajustado, nos guiaremos por la concentración de 25(OH)D<sub>3</sub> y de PTH (≤45 pg/ml) (TABLA 3).

## Administración de vitamina D

Se dispone de **colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>)**, solo en gotas de solución y frascos bebibles, en asociación con prácticamente todos los preparados de calcio y asociado a alendronato, y de **calcifediol (25[OH] vitamina D<sub>3</sub>)** en gotas, ampollas bebibles y cápsulas blandas. Se considera que el calcifediol es 2-3 veces más potente que el colecalciferol para elevar las concentraciones de 25(OH)D<sub>3</sub> (en un estudio, hasta 5 veces). Ahora bien, los estudios al respecto utilizan dosis equivalentes en µg, pero no en UI, por lo que estimamos que **calcifediol es 1,5-2 veces más potente que el colecalciferol**<sup>(48)</sup>.

Una mayoría de pacientes necesitan un suplemento de calcio, por lo que se puede pautar un comprimido o sobre de 500-600 mg de calcio asociado a 400, 800 o 1.000 UI de vitamina D. El suplemento restante de vitamina D puede darse en forma de calcifediol, 16.000 UI o bien colecalciferol monodosis 25.000 UI. En caso de no necesitar o no tolerar el calcio, se administrará exclusivamente vitamina D, calculando la dosis (TABLA 3).

Para el primer **control de laboratorio** de concentración de 25(OH)D, hay que esperar al menos tres meses desde el inicio del tratamiento<sup>(47)</sup>. Los siguientes se harán con un intervalo mayor (6 meses-1 año), hasta alcanzar unos valores estables. La muestra debe extraerse en un día cercano a la siguiente dosis, coincidiendo con el valle de concentración plasmática.

## PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Cortesía del Dr. Ignacio Hermida Lazcano

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Paciente varón de 73 años remitido a consulta de Medicina Interna desde Rehabilitación por deterioro de la marcha y decaimiento general.

### Antecedentes personales

- Gastrectomía tipo Billroth II a los 25 años.
- Accidente de tráfico a los 48 años, con cervicalgia crónica como secuela.
- Síndrome depresivo de larga evolución.
- Hábitos: fumador de 20 cigarrillos/día. Apenas toma lácteos (100 mg de calcio/día). Muy baja exposición al sol.
- Seguía tratamiento habitual con duloxetina 60 mg, mirtazapina 15 mg, amitriptilina 25 mg cada 12 h, quetiapina 100 mg, pregabalina 50 mg cada 12 h, lormetazepam 4 mg, omeprazol 20, celecoxib 200 y aceclofenaco crema.

### Enfermedad actual

Ocho años antes comienza, de forma súbita, con edema y dolor en pie izquierdo. Fue diagnosticado de distrofia simpática refleja de pie izquierdo. Tras una respuesta parcial al tratamiento, sufrió un empeoramiento, con aparición de dolor en ambos pies, de tipo quemazón, continuo excepto con el reposo en cama, y acompañado de cambios tróficos.

En la gammagrafía ósea existían signos de distrofia simpático-refleja bilateral. Se realizó tratamiento con corticoides, calcitonina, analgésicos, medidas físicas por Rehabilitación y tratamiento por la Unidad del Dolor, sin mejoría.

Fue enviado a Medicina Interna, desde Rehabilitación, por deterioro funcional progresivo fundamentalmente por dificultad para la deambulacion. El paciente no refería dolores óseos y no presentaba pérdida de apetito, pérdida de peso ni otros síntomas.

### Exploración física

- Presión arterial 166/75 mmHg, talla 1,581 m, peso 61,5 kg e IMC 24,6 kg/m<sup>2</sup>.

- Consciente y orientado. Buen estado nutrición e hidratación.
- **Auscultación cardiopulmonar:** normal. **Abdomen:** normal.
- **Extremidades:** edemas bilaterales, sobre todo en pies.
- **Exploración neurológica:** funciones corticales y pares craneales normales.
- **Exploración neuromuscular:** no se aprecian déficits sensitivos ni motores focales; reflejos osteotendinosos normales.

Lo más llamativo de la exploración era la **dificultad para la deambulacion**, con marcha muy inestable que el paciente achacaba al dolor intenso de los dos pies.

### Exploraciones complementarias

- **Resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral:** signos radiológicos de envejecimiento cerebral. Sin otras alteraciones neurorradiológicas significativas.
- **RMN de pies:** no se aprecian alteraciones significativas.
- **Gammagrafía ósea:** **múltiples áreas focales de moderada hipercaptación en ambas parrillas costales** y en sacroilíaca derecha. Se observa, así mismo, un incremento difuso de la actividad de captación en articulaciones de hombros, rodilla derecha, **ambos tobillos y tarsos, de mayor afectación izquierda.**

*Conclusión:* estudio compatible con afectación ósea metastásica en parrillas costales y sacroilíaca derecha. Diagnóstico diferencial con fracturas de múltiple localización. Signos de poliartropatía.

- **Serie ósea:** disminución generalizada de la densidad ósea, más acusada en pies (con disminución de la cortical y patrón trabecular pobre y acentuado) y ambas extremidades inferiores, con disminución del grosor cortical, también más marcado en su porción distal y con cierta deformidad ósea en tibias.
- Tomografía computarizada (TC) **cérvico-toraco-abdomino-pélvico:** **múltiples acunamientos vertebrales.** Lesión ósea en la 12ª costilla izquierda sugestiva de callo de fractura. Resto sin hallazgos relevantes.



- **PET-TAC:** no se encuentran datos de neoplasia.
- **Laboratorio:**
  - *Hemograma:* hemoglobina 14 g/dl, velocidad de sedimentación globular 4 mm.
  - Hierro 51 mcg/dl, capacidad de fijación 454 mcg/dl, índice de saturación de transferrina 12%, ferritina 10 ng/ml, vitamina B<sub>12</sub> 148,9 pg/ml (deficiente: <157), ácido fólico sérico y eritrocitario normal.
  - Proteinograma, inmunoglobulinas, hormonas tiroideas y marcadores tumorales: normales
  - Serología luética negativa.
  - Metabolismo óseo:
    - Fosfatasa alcalina (FA) 244 U/l (40-129).
    - Calcio corregido 8,2 mg/dl, fósforo 2,1 mg/dl, PTH 337 pg/ml (10-65).
    - **25(OH) vitamina D** en suero (quimioluminiscencia): **<4 ng/ml** (déficit severo).
- **Densitometría ósea.** *T-score:* en columna lumbar -2,35; en cuello femoral -3,23.

## Diagnóstico

- **Probable osteomalacia + afectación muscular por déficit severo de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario (con posible componente primario asociado), que ha causado un deterioro funcional progresivo, con incapacidad para la deambulación.**
- **Osteoporosis con fracturas vertebrales.**

## Plan terapéutico y respuesta (🧪 valores de laboratorio)

- **Carbonato cálcico** (1.000 mg) + **colecalfiferol** (880 UI): 1 comprimido diario.

- **Calcifediol** (Hidroferol®) 0,266:

1 ampolla bebida dos veces por semana durante 2 meses



25(OH)D 67,6 ng/ml

1 ampolla bebida a la semana durante 3 meses



Ca 8,9 mg/dl, P 2,9 mg/dl, PTH 96 pg/ml, FA 108 U/l, 25(OH)D 80,4 ng/ml

1 ampolla bebida cada 2 semanas durante 5 meses



Ca 9 mg/dl, P 2,4 mg/dl, PTH 75 pg/ml, 25(OH)D 54,6 ng/ml, FA 86 U/l

1 ampolla bebida cada 3 semanas de mantenimiento + carbonato cálcico (500 mg) + colecalfiferol (400 UI)



Ca 9,3 mg/dl, P 2,8 mg/dl, PTH 77 pg/ml, 25(OH)D 38 ng/ml, FA 58, calciuria de 24 h 100 mg

## Comentario y evolución

Se trata de un paciente con historia de un trastorno distímico, de larga evolución, con varios psicofármacos, que ha desarrollado un cuadro de deterioro funcional progresivo con incapacidad para la deambulación. Se detectó un déficit severo de vitamina D, probablemente por una muy baja exposición al sol, junto con déficit de hierro y vitamina B<sub>12</sub>, atribuibles a gastrectomía.

La deficiencia severa de vitamina D, junto a una fosfatasa alcalina eleva y la captación múltiple en costillas en la gammagrafía ósea sugieren el **diagnóstico de osteomalacia** (tras haber descartado metástasis óseas).

La osteomalacia, junto a la afectación muscular por el déficit de vitamina D más la posible distrofia simpática refleja anterior, fue la causa del deterioro funcional.

Se realizó una reposición intensiva de vitamina D (más calcio, por muy baja ingesta de lácteos), según el esquema, con una mejoría rápida. A los dos meses, ya comenzó a caminar y se fueron normalizando los parámetros del metabolismo óseo. Posteriormente se pautó ácido zoledrónico (5 mg i.v. anual) en la Unidad de Osteoporosis. En las siguientes visitas se mantuvo la recuperación. Persistía tan solo una PTH ligeramente elevada.

El caso clínico que acompaña la excelente revisión del Dr. Blázquez pone de manifiesto el amplio espectro de los efectos y, por lo tanto, de las potenciales manifestaciones clínicas de la deficiencia en vitamina D.

Se trata de un probable caso de osteomalacia –no podemos asegurarlo puesto que no disponemos de biopsia ósea en la que el exceso de osteoide no mineralizado es diagnóstico–, en el que destaca la enorme repercusión funcional y la excelente respuesta a tratamiento.

Más allá de los casos extremos, es siempre importante recordar que la insuficiencia en vitamina D de menor magnitud es casi universal entre los pacientes ingresados y muy común entre los atendidos en casi cualquier tipo de consulta.

---

### **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). Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Frontiers in Immunology*. 2016;7:697.
- (2). Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;4:165-82.
- (3). Rodríguez Sangrador M, Beltrán de Miguel B, Quintanilla Murillas L, Cuadrado Vives C, Moreiras Tuny O. Contribución de la dieta y la exposición solar al estatus nutricional de vitamina D en españolas de edad avanzada; Estudio de los Cinco Países (Proyecto OPTIFORD). *Nutr Hosp* 2008;23:567-76.
- (4). Godar DE, Pope SJ, Grant WB, Holick MF. Solar UV doses of adult Americans and vitamin D(3) production. *Dermatoendocrinol* 2011;3:243-5.
- (5). Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
- (6). Graedel L, Merker M, Felder S, et al. Vitamin D deficiency strongly predicts adverse medical outcome across different medical inpatient populations: results from a prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:1-11.
- (7). Navarro Casado L, Blázquez Cabrera JA, Sedano Casas A, et al. Casi la mitad de los pacientes ancianos ingresados en un servicio de Medicina Interna tienen deficiencia severa de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3;3:38.
- (8). Blázquez Cabrera JA, Sedano Casas A, Navarro Casado L, et al. 7. Grado de tratamiento con vitamina D en pacientes ancianos ingresados en Medicina Interna. Situación antes y después del ingreso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3;3:38.
- (9). Blázquez J, Navarro L, Nieto LL, Ortiz F, Hernández G, Navarro A, Ferreras P. Nearly half of patients with hip fracture have severe vitamin D deficiency. *Osteoporos Int* 2011;22(Suppl 1):S390.
- (10). Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo. Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3;1:53-64.
- (11). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
- (12). Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency — Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med* 2016;375:1817-20.
- (13). Ala-Kokko TI, Mutt SJ, Nisula S, et al. Vitamin D deficiency at admission is not associated with 90-day mortality in patients with severe sepsis or septic shock: Observational FINNAKI cohort study. *Ann Med* 2016;48:67-75.
- (14). Krishnan A, Ochola J, Mundy J, et al. Acute fluid shifts influence the assessment of serum vitamin D status in critically ill patients. *Crit Care* 2010;14:R216.
- (15). Bikle DD, Gee E, Halloran B, et al. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:954-9.
- (16). Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol* 2014;5:151.
- (17). Bikle DD. Extraskelatal actions of vitamin D. *Ann NY Acad Sci* 2016;1376:29-52.
- (18). Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 2013;34:33-83.
- (19). Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005;330:524-6.
- (20). Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2980-5.
- (21). Annweiler C, Beuchet O, Berrut G, et al. Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strength among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS study. *J Nutr Health Aging* 2009;13:90-5.
- (22). Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011;22:859-71
- (23). Sinha A, Hollingsworth KG, Ball S, Cheetham T. Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E509-13.
- (24). Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. Clinical review: the effect of vitamin on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2997-3006.
- (25). Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, 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.
- (26). Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E125-E132.
- (27). Bhandari SK, Pashayan S, Liu IL, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:170-7.
- (28). Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011;29:636-45.
- (29). Dobnig H, Pilz S, Schamagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168:1340-9.
- (30). Messenger W, Nielson CM, Li H, et al. Serum and dietary vitamin D and cardiovascular disease risk in elderly men: a prospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:856-63.
- (31). Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:819-29.
- (32). Milazzo V, De Metrio M, Cosentino N, Marenzi G, Tremoli E. Vitamin D and acute myocardial infarction. *World J Cardiol* 2017;9:14-20.
- (33). Rejnmark L, Avenell A, Masud T, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97: 2670-81.
- (34). Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, et al. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:106-20.
- (35). Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a metaanalysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013;36:1422-8.

# Bibliografía

- (36). Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994–95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabet Med* 2010;27:1107-15.
- (37). Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol* 2017;7:697:1-26.
- (38). Davies PD, Brown RC, Woodhead JS. Serum concentrations of vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax* 1985;40:187-90.
- (39). Wallis RS, Zumla A. Vitamin D as Adjunctive Host-Directed Therapy in Tuberculosis: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw151. Epub 2016 Sep 7.
- (40). Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29:3775-82.
- (41). Chen P, Hu P, Xie D, et al. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:469-77.
- (42). Gandini S, Boniol M, Haukka J, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2011;128:1414-24.
- (43). Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010;85:752-7.
- (44). Aspray TJ, Bowring C, William Fraser W, et al. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. *Age Ageing* 2014;43:592-5.
- (45). Spector TD, Levy L. Should healthy people take a vitamin D supplement in winter months? *BMJ* 2016;355:i6183.
- (46). Bolland MJ, Avenell A, Grey A. Should adults take vitamin D supplements to prevent disease? *BMJ* 2016;355:i6201
- (47). Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017 Feb 12. pii: S0960-0760(17)30031-6
- (48). Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. 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% 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 debe 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.** Via 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 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-hidroxicálculo va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcitriol. - **Cálculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. - En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. - Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. - Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. - El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. - **Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de 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 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. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginoso, por antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos 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, 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 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](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, 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, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo 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 psíquicos; 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 hemodilisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca grave 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> 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-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos destinatarios (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. **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 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. 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  
250HD<sub>3</sub> CALCIDIOL CALCI  
Calcifediol **Calcifediol**  
Calcifediol CALCIDIOL 250HD<sub>3</sub>  
250HD<sub>3</sub> 250HD<sub>3</sub>  
CALCIDIOL Ca  
Calcifediol CALCI  
250HD<sub>3</sub> CALCI  
Calcifediol C  
diol 25  
ID<sub>3</sub> CALCIDIO  
D<sub>3</sub> 250  
D<sub>3</sub> Calcifediol  
IOL CALC  
250HD<sub>3</sub> CALCIDI  
**250HD<sub>3</sub> Calcifediol**  
Calcifediol CALCIDIOL Calcifediol  
Calcifediol 250HD<sub>3</sub> Calcifediol  
CALCIFEDIOL 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)



HIDRO31714003217

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