

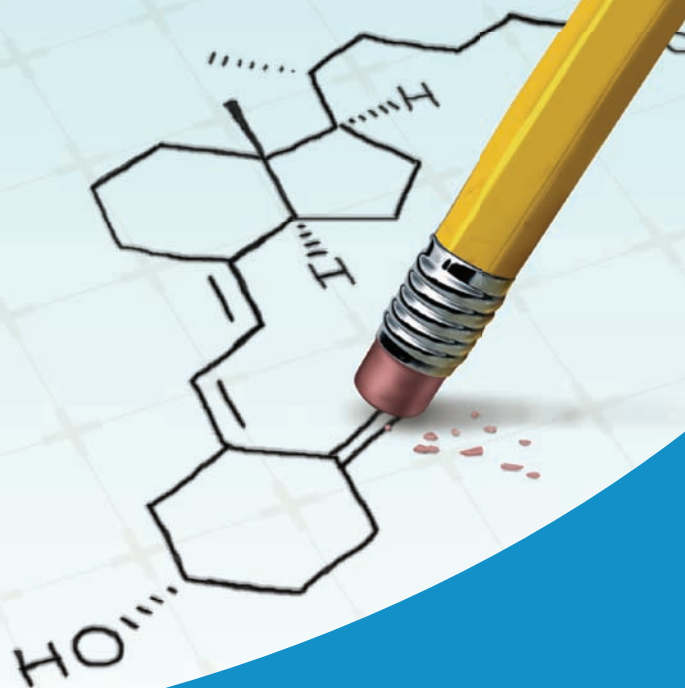
SITUACIONES CLÍNICAS

Déficit de Vitamina D

Malabsorción intestinal

Dr. Ángel Álvarez Sánchez

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense. Madrid



Malabsorción intestinal

Dr. Ángel Álvarez Sánchez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense. Madrid

La función básica de la vitamina D es la de mantener la homeostasis del calcio y del fosfato para mantener la función ósea en condiciones adecuadas. La vitamina D se sintetiza en la piel en forma de vitamina D₃ o colecalciferol y en condiciones fisiológicas se encuentra en cantidades adecuadas para sus efectos fisiológicos. Por tanto, la síntesis de vitamina D va a depender del grado de exposición solar, tipo de piel, presencia de protección, latitud, etc.¹. Suponiendo una exposición solar mínima, se recomienda al menos la ingesta de 600 UI de vitamina D diarias procedentes de la dieta.

La otra fuente de vitamina D es la dieta (vitamina D₃ o vitamina D₂ [ergocalciferol]). La absorción intestinal de vitamina D se realiza en yeyuno e íleon. Los elementos de la dieta con mayor cantidad de vitamina D son los pescados grasos como la sardina, la caballa, el pez espada, los champiñones, los huevos o los alimentos enriquecidos como la leche, el zumo de naranja y los cereales.

Diferentes trastornos sistémicos o sobre todo gastrointestinales y también determinados tratamientos farmacológicos que puedan impedir una correcta absorción, junto a que las fuentes de vitamina D son limitadas y las costumbres dietéticas actuales en ocasiones no incluyen la cantidad adecuada de alimentos ricos en esta vitamina, pueden facilitar el déficit de la misma².

Síndrome de malabsorción

La función principal del aparato digestivo es la absorción de nutrientes, líquidos, vitaminas y electrolitos. Para ello se requiere un tránsito normal de los alimentos por todo el tubo digestivo, una secreción correcta de diferentes enzimas (intestinales y pancreáticas), una correcta digestión y finalmente la absorción adecuada de los productos digeridos, el agua, las vitaminas y diferentes electrolitos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la malabsorción intestinal puede deberse a una alteración en la digestión en el intestino de los alimentos (maldigestión) o la malabsorción

propriadamente dicha cuando el origen se localiza en la propia mucosa intestinal. **Las causas de malabsorción intestinal pueden ser múltiples, o incluso de origen farmacológico, y no siempre estar originadas en el propio aparato digestivo.**

Clínicamente, los síndromes de malabsorción pueden presentarse con una amplia variedad de síntomas, donde la diarrea crónica y la pérdida de peso son los síntomas más frecuentes. No obstante, **es frecuente que los pacientes con algún grado de malabsorción no presenten síntomas clínicos objetivos** y el diagnóstico se realiza mediante la determinación de niveles disminuidos de algún nutriente o vitamina. Un ejemplo es la enfermedad celiaca del adulto, donde en muchas ocasiones el paciente está asintomático pero la sospecha clínica se inicia tras comprobar, por ejemplo, ferropenia sérica. Otro ejemplo es la malabsorción provocada por fármacos, muchos de los cuales muy utilizados, que habitualmente se administran incluso en tratamientos prolongados (Tabla 1). Las causas más importantes de síndrome de malabsorción se especifican en la Tabla 2.

TABLA 1
Causas probables de malabsorción por fármacos

Fármaco	Mecanismos
Colchicina	Inhibición de las disacaridasas y de las células de las criptas
Antibióticos	Inhibición de las disacaridasas Precipitación de sales biliares y micelas de ácidos grasos Reducción de la replicación de enterocitos
Colestiramina	Quelante de sales biliares
Metotrexato	Antagonista del ácido fólico Toxicidad directa de los enterocitos
Laxantes	Inhibición de las enzimas de transporte mucoso
Biguanidas	Inhibición de las enzimas de transporte mucoso
Alcohol	Insuficiencia pancreática Hepatopatía crónica Toxicidad directa de los enterocitos
Sales de hierro	Toxicidad directa de los enterocitos
Inhibidores de la secreción gástrica	Sobrecrecimiento bacteriano Alteración en la absorción de hierro

TABLA 2

Causas más frecuentes de malabsorción intestinal

Enfermedades sistémicas	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Hipertiroidismo e hipotiroidismo • Esclerodermia • Insuficiencia cardiaca congestiva • Linfangiectasia o linfoma intestinal
Farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Laxantes • Alcohol • Resincolestiramina • Colchicina • Metotrexato
Enfermedades pancreáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis crónica • Fibrosis quística
Enfermedades gástricas	<ul style="list-style-type: none"> • Gastritis crónica atrófica • Cirugía gástrica
Enfermedades hepatobiliares	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis hepática • Obstrucción biliar
Enfermedades intestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad celiaca • Sobrecrecimiento bacteriano • Síndrome de intestino corto • Enfermedad de Crohn • Tuberculosis intestinal • Parasitosis (giardiasis) • Síndrome de inmunodeficiencia adquirida • Diarrea crónica funcional • Intolerancia a la lactosa y/o fructosa

Dado que la absorción intestinal de vitamina D se lleva a cabo en yeyuno e íleon, pacientes con resección de esas zonas tendrán una absorción defectuosa (además de otros nutrientes). La insuficiencia pancreática (presente en pacientes con fibrosis quística o pancreatitis crónica) va a provocar una malabsorción de grasas, y con ellas de vitaminas liposolubles entre las que se encuentra la vitamina D. Con la administración de enzimas pancreáticas estos pacientes pueden mejorar la absorción de dichas vitaminas.

Existen numerosos estudios que demuestran una alta prevalencia de deficiencia o insuficiencia de vitamina D en pacientes con síndrome de malabsorción. El origen de la posible deficiencia de vitamina D en pacientes con síndrome de malabsorción es el deterioro en la absorción intestinal de vitamina D. Sin embargo, en algunos pacientes, a pesar de presentar una absorción intestinal muy afectada, pueden mantener niveles de vitamina D normales³. Estos hallazgos sugerirían que no existe una relación directamente proporcional entre la absorción intestinal de vitamina D y los niveles de esta vitamina disponibles.

En cualquier caso, la reducción en la capacidad de absorción de vitamina D a nivel intestinal siempre debería ser considerada a la hora del manejo de los pacientes con síndrome de malabsorción, sin olvidar que este, en ocasiones, puede cursar con pocos o ningún síntoma clínico objetivo.

La enfermedad inflamatoria intestinal, y en concreto la **enfermedad de Crohn**, son ejemplos muy frecuentes de síndrome de malabsorción. La pérdida de superficie absorptiva intestinal, ya sea por la inflamación o por resección de la misma, puede provocar un déficit de absorción de nutrientes y vitaminas. Así por ejemplo, el porcentaje de pacientes con esta enfermedad y con niveles de vitamina D menores de 15-20 ng/ml varía entre el 40 y el 70% en diferentes series^{3,4}. Esta situación podría explicar algunas de las alteraciones en el metabolismo óseo que pueden presentar estos pacientes.

También se ha establecido que el grado de deficiencia de vitamina D es directamente proporcional al grado de afectación intestinal y la duración de la enfermedad⁵. Incluso pacientes con remisión clínica pueden presentar niveles bajos de vitamina D.

De igual manera, se ha determinado que los niveles de vitamina D en pacientes con enfermedad de Crohn son más bajos si no tienen una adecuada exposición solar o en aquellos con piel oscura⁶.

Por otra parte, en estos pacientes se ha demostrado una relación inversamente proporcional entre los niveles de vitamina D y los de calprotectina fecal, así como que esta relación inversa no se afecta por otros factores como la exposición solar, el tipo de piel, la ingesta de vitamina D o la malabsorción en sí misma⁷.

La **enfermedad celiaca** es una enfermedad con una prevalencia importante y cada vez es más diagnosticada. Se trata de una de las causas más frecuentes de malabsorción, tanto en niños como en adultos. La atrofia de los enterocitos y la atrofia vellositaria presente en estos pacientes provoca una disminución considerable de la superficie de absorción intestinal. Se ha determinado que los receptores intestinales de vitamina D en pacientes con enfermedad celiaca y atrofia vellositaria no disminuyen en comparación con sujetos controles.

Aunque se desconoce la prevalencia exacta; la deficiencia de vitamina D puede ser un hallazgo común en pacientes con enfermedad. De igual manera, la restricción de productos lácteos que realizan muchos de estos pacientes (la intolerancia a la lactosa es frecuente en los pacientes celíacos) podría empeorar la deficiencia de vitamina D de origen dietético, que representa entre el 5-10% del total⁸. Según un estudio, el 100% de los pacientes celíacos mayores de 50 años tienen una ingesta de vitamina D inferior a los valores de referencia normales para su edad⁹.

La **insuficiencia pancreática** como causa de malabsorción es otra causa muy habitual. Así por ejemplo, en la fibrosis quística la osteoporosis es muy común y está directamente relacionada con el grado de la enfermedad pulmonar y la malnutrición debida a la insuficiencia pancreática crónica. Se ha determinado una disminución de la absorción de vitamina D en estos pacientes, así como una conversión defectuosa de la vitamina D₂ (de origen dietético) a la vitamina D¹⁰.

Administración de suplementos de vitamina D en la malabsorción intestinal

Fibrosis quística

Las recomendaciones internacionales recomiendan que todos los pacientes con fibrosis quística mantengan unos niveles séricos de vitamina D de al menos 30 ng/ml¹¹. Parece que además en estos pacientes la administración de al menos 1.000 UI de vitamina D₃ diarias durante tres meses aumentan significativamente los niveles de vitamina D, especialmente en los pacientes con valores séricos previos más bajos (inferior a 20 ng/ml)¹².

Las recomendaciones actuales para los pacientes con fibrosis quística y niveles bajos de vitamina D son de administrar, durante tres meses, 12.000 UI cada dos semanas en pacientes menores a 5 años y en los mayores de esta edad 50.000 UI cada dos semanas¹³.

Enfermedad celiaca

La base del tratamiento de la enfermedad celiaca es la dieta sin gluten de forma indefinida. Tras mantener esta durante un tiempo indefinido, es posible normalizar los valores de diferentes nutrientes y vitaminas que anteriormente estaban disminuidos debido a la malabsorción característica de esta enfermedad. No obstante, se calcula que los pacientes celíacos muestran en torno a un 45% de reducción en la absorción de calcio de forma significativa tras meses de dieta sin gluten⁸. Menos del 5% de los pacientes celíacos adultos en España mantienen valores séricos normales de vitamina D¹⁴. En pacientes celíacos adultos con baja densidad ósea en la actualidad se recomienda, además de mantener una dieta sin gluten estricta, la administración de al menos 800 UI de vitamina D diarias⁸.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Es una realidad epidemiológica la mayor prevalencia de enfermedad de Crohn en países del hemisferio norte en relación con los del hemisferio sur. Dado que la exposición solar es menor cuanto más al norte, podría ser que la menor síntesis de vitamina D en los países de mayor latitud pudiera explicar en parte estas diferencias, aunque se han propuesto otras diferencias (genéticas, inmunológicas, infecciosas y ambientales) para explicarlo¹.

Son numerosos los trabajos que han estudiado la prevalencia real del déficit de vitamina D en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Así, se calcula entre el 22-70% en la enfermedad de Crohn y hasta el 45% en la colitis ulcerosa¹⁵. La hipovitaminosis D en estos pacientes puede afectar de forma importante la mineralización ósea, y aunque no todos los estudios realizados han podido demostrar una relación directamente proporcional, se consi-

dera el déficit de vitamina D en estos pacientes un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis¹⁶.

Mantener unos niveles séricos normales de vitamina D puede ser importante en los pacientes con enfermedad de Crohn también para evitar recaídas clínicas. En un estudio aleatorizado, controlado y doble ciego se determinó que la administración de 1.200 UI de vitamina D diarias durante un año, además de normalizar los niveles de vitamina D, reducía el riesgo de recaídas del 29% al 13%¹⁷. En el mismo sentido, otros estudios han demostrado que la administración durante un ciclo de seis meses de 5.000 UI de vitamina D diarias, además de normalizar los valores séricos, mejoraba de forma significativa la calidad de vida de los pacientes¹⁸. A pesar de estos datos, no está bien establecida la dosis requerida en estos pacientes, salvo en aquellos en los que se haya determinado un déficit de vitamina D.

Bibliografía

1. Margulies SL, Kurian D, Elliott M, Han Z. Vitamin D deficiency in patients with intestinal malabsorption syndromes—think in and outside the gut. *J Dig Dis* 2015;16:617-33.
2. Holden JM, Lemar LE, Exler J. Vitamin D in foods: development of the US Department of Agriculture database. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1092S-1096S.
3. Lo CW, Paris PW, Clemens TL, Nolan J, Holick MF. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr* 1985;42:644-9.
4. Driscoll RH Jr, Meredith SC, Sitrin M, Rosenberg IH. Vitamin D deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982;83:1252-8.
5. Veit LE, Maranda L, Fong J, Nwosu BU. The vitamin D status in inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2014;9:e101583.
6. Fu YT, Chatur N, Cheong-Lee C, Salh B. Hypovitaminosis D in adults with inflammatory bowel disease: potential role of ethnicity. *Dig Dis Sci* 2012;57:2144-8.
7. Garg M, Rosella O, Lubel JS, Gibson PR. Association of circulating vitamin D concentrations with intestinal but not systemic inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2634-43.
8. Lucendo AJ, García-Manzanares A. Bone mineral density in adult coeliac disease: An updated review. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:154-62.
9. Kinsey L, Burden ST, Bannerman E. A dietary survey to determine if patients with coeliac disease are meeting current healthy eating guidelines and how their diet compares to that of the British general population. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:1333-42.
10. Lark RK, Lester GE, Ontjes DA, et al. Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr* 2001;73:602-6.
11. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, et al. Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-Based Review Committee. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1082-93.
12. Stephenson A, Brotherwood M, Robert R, Atenafu E, Corey M, Tullis E. Cholecalciferol significantly increases 25-hydroxyvitamin D concentrations in adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1307-11.
13. Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Int J Endocrinol* 2010;2010:218691.
14. García-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:927-36.
15. Silvennoinen J. Relationships between vitamin D, parathyroid hormone and bone mineral density in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 1996;239:131-7.
16. Pappa HM, Bern E, Kamin D, Grand RJ. Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:176-83.
17. Jørgensen SP, Agnholt J, Gierup H, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:377-83.
18. Yang L, Weaver V, Smith JP, Bingaman S, Hartman TJ, Cantorna MT. Therapeutic effect of vitamin D supplementation in a pilot study of Crohn's patients. *Clin Transl Gastroenterol* 2013;4:e33.

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D todos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración. Posología.** La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol. • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal. • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez 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 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-hidroxiolasa va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. - **Cálculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. - En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. - Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. - Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis y 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-desidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - **Fenitoína, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - **Glucósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. - **Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol,** como la **colestiramina, el colestipol o el orlistat,** que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. - Algunos antibióticos, como la **penicilina, la neomicina y el cloranfenicol,** pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción 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 $< 1/1.000$), 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 hepatobiliares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificar.mec.es. **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos periodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tímputis, ataxia, exantema, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retraso del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hiperclosterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. **Mecanismo de acción.** La vitamina D tiene dos formas principales: D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalciferol). La vitamina D₃ se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D₂ debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxiolasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos diana (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. **Efectos farmacodinámicos.** La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroideas: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. **5.2 Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75-80%. **Distribución.** El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (62,5 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por 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 contenido en 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 FARMIA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leiza (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 CALCI
Calcidiol **Calcifediol**
Calcifediol CALCIDIOL 250HD
250HD₃ 250HD₃
CALCIDIOL Ca
Calcifediol 25
250HD₃ CAL
Calcifediol C
diol 25
ID₃ CALCIDIOL **alcifediol**
IDIOL 250 250HD₃
D₃ Calcifediol iol Calci
IOL CALCI 250HD₃ CALCIDI
250HD₃ Calcidiol
cifediol CALCIDIOL Calcifediol
Calcidiol 250HD₃ Calcidi
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)



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