

VITAMINA

NEWSLETTER



#06 AÑO 03 JUNIO 2017



1. Comparación de dos diferentes regímenes de suplementos de vitamina D con calcifediol oral en pacientes con trasplante renal.

Barros X, Rodríguez NY, Fuster D, Rodas L, Esforzado N, Mazza A, et al.
J Nephrol. 2016; 29:703-9.

INTRODUCCIÓN: El déficit de vitamina D es frecuente en receptores de trasplante renal (TR) y existen escasas recomendaciones sobre cómo repleccionar los depósitos de vitamina D.

OBJETIVO: Evaluar en TR la seguridad y la eficacia del calcifediol en dos regímenes diferentes de suplementación de vitamina D, con objeto de valorar la dosis más apropiada.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio observacional prospectivo con dos regímenes distribuidos al azar de suplementos de calcifediol, prescritos por clínicos, en forma líquida, a la dosis de 266 mcg, mensual o bisemanalmente. Analizamos 168 TR con aloinjerto funcional durante más de 6 meses. Se excluyó a los pacientes que estaban recibiendo otras formas de vitamina D, calcimiméticos o bifosfonatos. Se determinaron los niveles séricos de 25-OH-Vitamina D [25(OH)D], hormona paratiroidea (PTH), fosfatasa alcalina (ALP), calcio (sCa), fosfato (sPO4) y creatinina (sCreat) antes del inicio de la administración de calcifediol (niveles pre-tratamiento) y después de tres meses (niveles post-tratamiento).

RESULTADOS: En el grupo de administración mensual (n=72), los niveles de 25(OH)D aumentaron de 14 ng/ml [rango intercuartilar, IQR 9-22] basal, hasta 31 [20-38] (p=0,000), la PTH disminuyó de 124 pg/ml [87-172] a 114 [78-163] (p=0,006), mientras que sCa y sPO4 permanecieron estables. En el grupo bisemanal (n=96), la 25(OH)D aumentó de 14 ng/ml [9-20] basal a 39 [28-52] (p=0), la PTH disminuyó de 141 pg/ml [95-221] a 112 [90-180] (p=0,000), el sCa permaneció estable y el sPO4 aumentó de $3,3 \pm 0,6$ mg/dl a $3,5 \pm 0,6$ (p=0,003). La función renal se mantuvo estable en ambos grupos.

CONCLUSIÓN: La reposición de vitamina D con calcifediol oral, con un régimen bisemanal o mensual, es segura y efectiva para incrementar los niveles sanguíneos de 25(OH)D y disminuir los de PTH en receptores de trasplante renal.

© Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

COORDINA:

Prof. D. Faustino R. Pérez-López
Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología,
Hospital Universitario Lozano Blesa,
Zaragoza

COORDINA:

 Drecc



2. Osteoporosis inducida por glucocorticoides: papel fisiopatológico de los ejes GH/IGF-I y PTH/Vitamina D, opciones de tratamiento y guías de práctica clínica.

Mazziotti G, Formenti AM, Adler RA, Bilezikian JP, Grossman A, Sbardella E, et al.

Endocrine. 2016; 54:603-11.

La osteoporosis inducida por glucocorticoides es la forma más habitual de osteoporosis secundaria, causada por la exposición crónica al exceso de glucocorticoides. La patogénesis de la osteoporosis inducida por glucocorticoides es multifactorial e incluye efectos directos de los glucocorticoides sobre las células óseas y efectos indirectos de los glucocorticoides sobre diferentes vías neuroendocrinas y metabólicas. Las fracturas por fragilidad aparecen de forma temprana en la osteoporosis inducida por glucocorticoides y los fármacos frente a la osteoporosis junto a calcio y vitamina D deberían administrarse de forma temprana tras la exposición al exceso de corticoides. Este documento resume algunos de los principales temas del 9º Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Meeting (Rome, Abril 2016) con una especial atención al papel de los ejes hormona de crecimiento / factor de crecimiento 1 insulina-like y hormona paratiroidea / vitamina D sobre la patogénesis de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y los aspectos controvertidos sobre el tratamiento de la fragilidad ósea en la práctica clínica.

3. Riesgo de fractura en relación a la 25-hidroxivitamina D sérica y la actividad física: Resultados del EPIC-Norfolk Cohort Study.

Julian C, Lentjes MA, Huybrechts I, Luben R, Wareham N, Moreno LA, et al.

PLoS One. 2016; 11:e0164160.

El déficit de vitamina D y la inactividad física se han asociado a la pérdida ósea y las fracturas, pero sus efectos conjuntos apenas se han estudiado en jóvenes y adultos. Por ello, nos propusimos valorar la asociación entre actividad física, edad y niveles de 25-hidroxivitamina D [25(OH)

D], de forma separada y en combinación, con la incidencia y riesgo de fractura en el EPIC-Norfolk cohort study. Se recogieron la actividad física auto-referida y los niveles séricos de 25(OH)D al inicio (1993-1998) y con posterioridad (1998-2000) en 14.624 hombres y mujeres (edad 42-82 años entre 1998 y 2000). La incidencia de fracturas se valoró hasta marzo de 2015. Se utilizaron modelos de Cox para determinar los riesgos de fractura según las categorías de valores plasmáticos de vitamina D (<30, 30 a <50, 50 a <70, 70 a <90, >90 nmol/L), edad (<65 y >65 años) y actividad física (inactivo y activo), para un aumento de 20 nmol/L en los niveles plasmáticos de 25(OH)D a lo largo del periodo de seguimiento y para explorar las interacciones edad-25(OH)D y actividad física-25(OH)D. No se observaron diferencias significativas en los riesgos de fracturas (1183 fracturas) ajustados por edad, sexo y mes, según categoría de vitamina D. Después de ajustes adicionales por índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, toma de suplementos e historia de fracturas, el riesgo de fractura fue un 29% menor en los participantes con 50 a 70 nmol/L comparado con los del quintil menor (<30 nmol/L). La inactividad física en base a la valoración inicial, no se asoció con el riesgo de fractura. Los niveles de vitamina D se relacionaron de forma inversa con las fracturas en adultos de mediana edad. En adultos mayores, la relación entre niveles de vitamina D y riesgo de fractura adoptó la forma de curva en J. Los suplementos de vitamina D utilizados en la práctica clínica podrían explicar parcialmente estos hallazgos, aunque las conclusiones definitivas se ven dificultadas a causa de cambios potenciales en la exposición a lo largo del periodo de seguimiento.

4. Vitamina D en neoplasias hematológicas.

Kulling PM, Olson KC, Olson TL, Feith DJ, Loughran TP Jr.
Eur J Haematol. 2016 Oct 15. doi: 10.1111/ejh.12818.

Es conocido el papel de la vitamina D sobre la homeostasis cálcica y sobre la mineralización ósea, aunque recientemente se la ha implicado en la patogénesis de neoplasias hematológicas y se perfila como un elemento prometedor en el tratamiento anticanceroso. Los niveles séricos de 25(OH)D₃, el precursor de la forma activa de vitamina D, calcitriol, son típicamente menores en pacientes con enfermedades hematológicas que en individuos sanos. Esto habitualmente se correlaciona con peor evolución de la enfermedad. Por otra parte, las células enfermas, expresan por regla general el receptor de vitamina D (VDR), que se precisa para muchos de los efectos anticancerosos observados en diversos

modelos tanto in vivo como in vitro. En las células hematológicas anormales los suplementos de vitamina D promueven apoptosis, inducen la diferenciación, inhiben la proliferación, sensibilizan las células tumorales a otros tratamientos antineoplásicos y reducen la producción de citoquinas proinflamatorias. Aunque la dosis de vitamina D requerida para alcanzar estos efectos puede provocar hipercalcemia en humanos, se han desarrollado análogos y tratamientos combinados para evitar estos efectos secundarios. La vitamina D y sus análogos son bien tolerados en ensayos clínicos, por lo que la investigación y su uso clínico están garantizados. En este documento hemos revisado las publicaciones actuales en este campo.

5. La vitamina D modula algunos subtipos de células T secretoras de IL-17 en pacientes con esclerosis múltiple.

da Costa DS, Hygino J, Ferreira TB, Kasahara TM, Barros PO, Monteiro C, et al.

J Neuroimmunol. 2016; 299:8-18.

El déficit de vitamina D es un factor de riesgo de esclerosis múltiple (MS), una enfermedad autoinmune mediada por células Th-17, que provoca desmielinización del sistema nervioso central. Por ello, nos propusimos evaluar in vitro la capacidad de la 1,25(OH)₂D para modular algunas subpoblaciones de Th17 en pacientes con MS en fase de remisión. En este estudio, la producción de citoquinas (IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-22) relacionadas con Th-17, así como el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) fueron significativamente mayores en células cultivadas de pacientes con MS que en sujetos sanos (HS). La 1,25(OH)₂D reduce todas las citoquinas proinflamatorias estudiadas, principalmente aquellas de cultivos celulares de HS. La proporción tanto de células T CD4(+) y CD8(+)IL-17(+) IFN- γ (+) como de células T CD8(+)IL-17(+)IFN- γ (-) estaban positivamente relacionadas con las alteraciones neurológicas, valoradas mediante la puntuación del EDSS. La adición de 1,25(OH)₂D, no sólo redujo estas subpoblaciones de células T, sino que aumentó el porcentaje de células clásicas secretoras de IL-10 [FoxP3(+)CD25(+)CD127(-)CD4(+)] e IL-17(+) por células T-like. En conjunto, los resultados indican que la forma activa de la vitamina D debería beneficiar a los pacientes con MS disminuyendo el porcentaje de células T

patogénicas. Este efecto podría ser directo o indirecto, aumentando las células T reguladoras clásicas y las no habituales.

6. Eficacia de suplementos con altas dosis de vitamina D para atletas de élite.

Owens DJ, Tang JC, Bradley WJ, Sparks SA, Fraser WD, Morton JP, et al.

Med Sci Sports Exerc. 2016 Oct 13. doi: 10.1249/MSS.0000000000001105

OBJETIVO: La suplementación dietética de vitamina D es habitual en medicina clínica, en cohortes de atletas de élite y en población general, aunque la respuesta de los metabolitos de vitamina D está poco analizada. Propusimos identificar la respuesta de los metabolitos de la vitamina D a dosis moderadas y altas de suplementos de vitamina D3.

MÉTODOS: Se diseñó un estudio de mediciones repetidas en el que 46 atletas profesionales europeos de élite se aleatorizaron en base a sus concentraciones basales de 25(OH)D en dos grupos de tratamiento. Los atletas recibieron 35.000 o 70.000 UI/semana de vitamina D3, durante 12 semanas y 42 atletas completaron el ensayo. Se recogieron muestras sanguíneas a lo largo de 18 semanas para monitorizar la respuesta a los suplementos y a la retirada de los mismos.

RESULTADOS: Ambas dosis provocaron aumentos en los niveles séricos de 25(OH)D y de 1,25(OH)₂D3. La dosis semanal de 70.000 UI también produjo un aumento significativo del metabolito 24,25(OH)₂D en las semanas 6 y 12, que persistió tras la retirada de los suplementos en la semana 18, a pesar de un descenso marcado de 1,25(OH)₂D3. La PTH estaba disminuida en ambos grupos en la semana 6 y permaneció suprimida a lo largo del estudio.

CONCLUSIONES: Los suplementos con altas dosis de vitamina D3 (70.000UI/semana) podrían ser perjudiciales a causa de la producción aumentada de 24,25(OH)₂D. La retirada rápida de los suplementos a altas dosis puede inhibir la bioactividad de la 1,25(OH)₂D3 como consecuencia de los incrementos mantenidos de 24,25(OH)₂D, que persiste como concentraciones disminuidas de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D. Estos datos suponen que dosis menores de vitamina D3 consumidas frecuentemente pueden ser más apropiadas y una retirada gradual de los suplementos en lugar de rápida puede ser más adecuada.

7. El déficit de vitamina D se asocia a prediabetes en niños obesos suecos.

Ekblom K, Marcus C.

Acta Paediatr. 2016;105:1192-7.

OBJETIVO: Los bajos niveles de vitamina D se han asociado con la obesidad y con áreas con pocas horas de sol, como el norte de Europa. El objetivo de este estudio fue investigar los niveles de vitamina D en un grupo de niños obesos suecos y valorar la asociación entre niveles de vitamina D y marcadores de metabolismo glucémico y marcadores de riesgo metabólico.

MÉTODOS: Estudio transversal prospectivo de 202 niños obesos entre 4,5 y 17,9 años de edad del National Childhood Obesity Centre at Karolinska University Hospital, Stockholm. Examinamos edad, género, 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], glucemia, insulina y marcadores de riesgo metabólico. El déficit de vitamina D se definió como menor de 30 nmol/L de 25(OH)D. Se compararon niños con y sin déficit de vitamina D.

RESULTADOS: Un 33,2% de la población de estudio presentó niveles de 25(OH)D <30 nmol/L. Se encontró una interacción significativa entre la edad y la 25(OH)D. También se observó una asociación entre bajos niveles de 25(OH)D y glucemia basal alterada (IFG), independiente de la edad y de la estación.

CONCLUSIÓN: Los bajos niveles de vitamina D fueron frecuentes en adolescentes obesos que viven en Suecia y se asociaron significativamente con la edad y riesgo elevado de IFG.

8. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D en mujeres con cáncer de mama. El primer estudio chileno.

Acevedo F, Pérez V, Pérez-Sepúlveda A, Florenzano P, Artigas R, Medina L, et al.

Breast. 2016; 29:39-43.

ANTECEDENTES: El cáncer de mama (BC) es la primera causa de mortalidad neoplásica en mujeres a nivel mundial. El déficit de vitamina D (medido como 25-hidroxivitamina D -25OHD-) es un factor que se ha asociado a una mayor incidencia y a un peor pronóstico.

Nuestro objetivo fue determinar los niveles séricos de 25OHD en pacientes chilenas con BC antes del tratamiento hormonal y su asociación con parámetros clínicos en el momento del diagnóstico.

MÉTODOS: Analizamos los registros clínicos de 105 mujeres del Cancer Center de la Universidad Católica Pontificia de Chile. Se midieron los niveles de 25OHD mediante técnica de quimioluminiscencia de micropartículas.

RESULTADOS: La prevalencia de déficit de vitamina D antes del tratamiento hormonal fue del 70,5%. Sólo el 7% de nuestras pacientes presentaba niveles suficientes de vitamina D al inicio del tratamiento hormonal. Se encontró una correlación significativa entre la edad y los niveles de 25(OH)D y también entre porcentaje de grasa corporal y los niveles de 25OHD [$r(2)=0,04$; $p=0,021$; $r(2)=0,028$; $p=0,0432$, respectivamente]. Los niveles de 25OHD fueron significativamente mayores en verano que en invierno ($p=0,0322$).

CONCLUSIÓN: El déficit de vitamina D es muy prevalente en mujeres chilenas con BC antes del tratamiento hormonal y los niveles de 25OHD están inversamente correlacionados con la edad y el porcentaje de grasa corporal de las pacientes. Se precisan más estudios para determinar la relación causal entre niveles de vitamina D y desarrollo de BC.

9. Bajas concentraciones maternas de 25-hidroxivitamina D aumentan el riesgo de preeclampsia moderada y grave.

Baca KM, Simhan HN, Platt RW, Bodnar LM.

Ann Epidemiol. 2016; 26:853-857.e1

OBJETIVO: El objetivo de este estudio de cohortes fue evaluar la relación entre concentraciones maternas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y preeclampsia en conjunto y según gravedad.

MÉTODOS: De una cohorte de 12.861 mujeres con muestras de suero en Pittsburg, Pensilvania, con seguimiento de 1999 a 2010, aleatorizamos a una subcohorte de 2.327 embarazadas y todos los casos de preeclampsia ($n=650$ casos). Los casos de preeclampsia (definida como hipertensión de nueva aparición y proteinuria) y sus

formas moderadas y graves se identificaron utilizando los códigos de ICD-9. El suero recogido en la semana 20 o menos de gestación se utilizó para medir 25(OH)D. Utilizamos una regresión logarítmica binomial con spline cúbica limitada, para estimar la asociación entre 25(OH)D y preeclampsia tras ajustar por factores de confusión.

RESULTADOS: Aproximadamente el 21% de la muestra seleccionada tuvo niveles de 25(OH)D menores de 50 nmol/l. Encontramos que el riesgo ajustado de preeclampsia disminuyó con niveles séricos de 25(OH)D por encima de 50 nmol/L y entonces alcanzó una meseta (test de no linealidad $P < 0,05$). Los riesgos ajustados de preeclampsia (IC95%) para niveles de 25(OH)D menores de 25 nmol/L, 25 a 49,9 nmol/L y 50 a 74,9 nmol/L, comparados con aquellas con niveles de 25(OH)D > 75 nmol/L, fueron respectivamente 2,4 (1,2-4,8), 1,1 (0,69-1,7) y 1,3 (0,89-1,8). Asociaciones similares se observaron para preeclampsia moderada y grave.

CONCLUSIONES: El déficit de vitamina D aumenta el riesgo de formas moderadas y graves de preeclampsia.

10. La hipovitaminosis D está asociada con disfunción endotelial en pacientes con síndrome metabólico.

Oruc CU, Akpınar YE, Amikishiyev S, Uzum AK, Salmaslioglu A, Gurdol F, et al.

Curr Vasc Pharmacol. 2016 Oct 2. DOI: 10.2174/1570161114666161003093443

OBJETIVOS: Recientes estudios muestran que la hipovitaminosis D puede aumentar el riesgo de hipertensión, enfermedad vascular, diabetes mellitus, obesidad y síndrome metabólico (MetS). La disfunción endotelial (ED) es uno de los elementos clave del MetS asociado a un desequilibrio entre sustancias vasoactivas como el óxido nítrico (NO) y endotelinas (ET). En este estudio, valoramos la asociación de niveles de 25(OH)D₃ con disfunción endotelial y aterosclerosis subclínica en pacientes con MetS.

DISEÑO Y MÉTODOS: Se incluyeron 105 pacientes con MetS y 48 controles, se midieron los niveles de 25(OH)D₃ mediante cromatografía de alto rendimiento (UHPLC). Mediante test habituales se determinaron las concentraciones de NOx (NO₂ más NO₃) y endotelina-1 (ET-1). Se midieron mediante ultrasonidos la dilatación vascular dependiente del flujo (FMD) y el grosor de la íntima-media de la carótida (cIMT).

RESULTADOS: En pacientes MetS, los niveles de vitamina D y NOx fueron significativamente menores ($p < 0,001$), mientras que los niveles de ET-1 eran mayores que en los controles ($p < 0,005$). Los pacientes MetS con ED mostraron niveles significativamente más bajos que aquellos sin ED. Los niveles de vitamina D se relacionaron positivamente con FMD y NOx y negativamente con la presión sanguínea sistólica y el índice de masa corporal. La aterosclerosis subclínica valorada por cIMT no estaba asociada con bajos niveles de vitamina D.

CONCLUSIONES: El déficit de vitamina D observado en pacientes con MetS es más destacado en presencia de ED. La hipovitaminosis D puede afectar a las células endoteliales y participar en el desarrollo de hipertensión.

11. Niveles de vitamina D en 87 pacientes asiáticos con lupus eritematoso cutáneo: un estudio caso-control.

Grönghagen CM, Tang MB, Tan VW, Tan KW, Lim YL.

Clin Exp Dermatol. 2016; 41:723-9.

ANTECEDENTES: El lupus eritematoso cutáneo (CLE) es una enfermedad autoinmune, a menudo exacerbada por la exposición solar. A los pacientes se les aconseja evitar la exposición solar, lo que predispone al déficit de vitamina D.

OBJETIVO: Investigar la prevalencia de déficit de vitamina D y factores de riesgo en pacientes con CLE.

MÉTODOS: Se determinó la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] sérica en 87 pacientes con CLE y en 79 controles. Se analizaron y compararon las características clínicas, la gravedad de la enfermedad, la medicación empleada y los factores de estilo de vida, con objeto de determinar los factores de riesgo para una 25(OH)D inadecuada, definida como niveles séricos $< 20 \mu\text{g/L}$.

RESULTADOS: Encontramos que un 51% ($n=44$) de los pacientes con CLE presentaban niveles de 25(OH)D $< 20 \mu\text{g/L}$, comparados con el 73% ($n=58$) de los controles ($P < 0,01$). No se encontraron diferencias significativas en los niveles de 25(OH)D entre casos y controles con respecto a la edad, sexo, etnia, hábito tabáquico, exposición solar, uso de filtro solar o suplementos de vitamina D. El tratamiento con antimaláricos mostró una asociación significativa con menores niveles de vitamina D.

CONCLUSIÓN: Se encontraron bajos niveles de vitamina D tanto en pacientes como en controles. A pesar de tomar suplementos de vitamina D y vivir en una zona ecuatorial, nuestros pacientes asiáticos con CLE, todavía presentaban bajos niveles de vitamina D. Por lo tanto, esto es importante para asegurar una suplementación adecuada en pacientes con CLE, especialmente en aquellos que toman fármacos antimaláricos.

12. 1,25-hidroxivitamina D sérica como un biomarcador de ausencia de hipercalcemia en hipoparatiroidismo postquirúrgico.

García-Pascual L, Barahona MJ, Perea V, Simó R.
J Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov 4. DOI:10.1210/jc.2016-2987

CONTEXTO: La hipercalcemia es un efecto adverso del hipoparatiroidismo postquirúrgico, que puede conllevar complicaciones renales. La recogida de orina de 24 horas para detectar hipercalcemia con frecuencia es difícil de llevar a cabo.

OBJETIVO: Encontrar biomarcadores útiles predictores de hipercalcemia en pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente en tratamiento con suplementos de calcio oral y calcitriol.

DISEÑO: Estudio prospectivo transversal.

ESCENARIO: Pacientes externos del hospital.

PACIENTES: 54 observaciones consecutivas de 34 pacientes estables con hipoparatiroidismo postquirúrgico que tomaban suplementos de calcio y calcitriol y 17 controles adultos sin hipoparatiroidismo.

INTERVENCIÓN: No hubo intervención.

PRINCIPALES MEDIDAS DE RESULTADOS: La hipercalcemia se definió como calcio en orina de 24 horas mayor de 300 mg.

RESULTADOS: Los pacientes sin hipercalcemia (n=21) frente a aquellos con hipercalcemia (n=33) presentaron menores niveles de 1,25 hidroxivitamina D (33.5±11.9 pg/ml vs. 45.8±9.5 pg/ml; p<0.001), similar calcio sérico corregido por la albúmina (8.3±0.5 mg/dl vs. 8.6±0.5 mg/dl; p:ns), y hormona paratiroidea sérica (12.5±5.7 vs. 10.7±6.8;

p:ns). El análisis de regresión lineal múltiple mostró una relación independiente entre 1,25 hidroxivitamina D y excreción urinaria de calcio (B= 6.2± 1.423; p<0.001). Un punto de corte de 33,5 pg/ml de 1,25 hidroxivitamina D sérica, para predecir la ausencia de hipercalcemia, tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 63,6% y el área bajo curva ROC fue de 0,797. Ningún paciente con niveles séricos de 1,25 hidroxivitamina D menores de 33,5 pg/ml presentó hipercalcemia, para cualquier nivel de calcio sérico corregido por la albúmina.

CONCLUSIONES: La medición rutinaria de la 1,25 hidroxivitamina D puede resultar útil como un biomarcador para predecir la ausencia de hipercalcemia en pacientes con hipoparatiroidismo permanente postquirúrgico en tratamiento con suplementos de calcio y calcitriol.

13. Niveles séricos de vitamina D en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y su relación con la actividad de la enfermedad: estudio longitudinal.

García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Ayón-Aguilar J, Soto-Santillán P, Rodríguez-Gallegos A, Escamilla-Márquez MA, et al.

Gac Med Mex. 2016; 152(Suppl 2):32-7.

OBJETIVO: Determinar las modificaciones a lo largo del tiempo de los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D [25(OH)D] en pacientes mexicanas con LES y su relación con la actividad de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional y longitudinal. Se incluyeron mujeres con diagnóstico de LES. Se determinaron los niveles de 25(OH)D basales y a dos años de seguimiento, así como la actividad de la enfermedad con la variante mexicana del Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (MEX-SLEDAI). En las pacientes con niveles no óptimos de 25(OH)D en la determinación basal se suplementó o aumentó la dosis de calcitriol.

RESULTADOS: Se incluyeron 105 pacientes con LES, edad media 49,4 ± 11 años. Los niveles séricos de 25(OH)D se incrementaron (basal 20 ± 6,8 ng/ml vs. seguimiento 22,7 ± 7,7; p = <0,001). No hubo diferencias en la actividad de la enfermedad (basal 1,7 ± 1,9 puntos vs. 1,1 ± 1,7 puntos; p=0,7). Los niveles séricos

de la 25(OH)D en el seguimiento no se correlacionaron con actividad de la enfermedad, $p=0,7$. Tampoco hubo correlaciones entre la variación de la puntuación MEX-SLEDAI y los niveles 25(OH)D, $p=0,87$.

CONCLUSIÓN: Las mujeres mexicanas con LES tuvieron un incremento de niveles séricos de 25(OH)D. No se observó relación entre niveles de 25(OH)D y la actividad de la enfermedad.

14. FGF23 en trasplante de riñón: el extraño caso del doctor Jekyll y Mister Hyde.

Ciunciolo G, Cozzolino M.
Clin Kidney J. 2016; 9:665-8.

Durante la última década se ha propuesto un nuevo punto de vista sobre el mecanismo molecular de la alteración mineral ósea en la enfermedad renal crónica (CKD-MDB), con el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) como un elemento a considerar. Los niveles aumentados de FGF23 causan una reducción del fosfato sérico junto a una supresión del calcitriol y consecuente hiperparatiroidismo (HPT). Por contra, los bajos niveles de FGF23 se asocian a hiperfosfatemia, altos niveles de calcitriol y supresión de hormona paratiroidea (PTH). Además, los niveles de FGF23 están muy aumentados y positivamente correlacionados con los niveles séricos de fosfato en pacientes CKD. En esta población, las altas concentraciones séricas de FGF23 parecen predecir la presencia de HPT secundario refractario y estar asociadas con una mayor mortalidad en pacientes en hemodiálisis. En receptores de trasplante renal de donante vivo, una rápida normalización de los niveles de FGF23 y fosfato con una menor prevalencia de HPT, puede considerarse una vía importante de investigación.

15. Hipovitaminosis D y tejido adiposo - causa y efecto en relación a la obesidad.

Pelczyńska M, Grzelak T, Walczak M, Czyżewska K.
Ann Agric Environ Med. 2016; 23:403-9.

En los últimos años la atención sobre los efectos de la vitamina D se ha dirigido en múltiples direcciones. Los datos epidemiológicos indican que la deficiencia de vi-

tamina D en diversos grupos poblacionales representa un fenómeno habitualmente en aumento, mientras que la disminución en la concentración plasmática de calcitriol está relacionada con enfermedades vinculadas a la civilización, incluyendo la obesidad abdominal. Este estudio pretende revisar y sintetizar los datos que relacionan bajas concentraciones de vitamina D en sangre y obesidad, y los potenciales mecanismos que afectan a la concentración de la vitamina en condiciones de una excesiva acumulación de tejido adiposo. Algunas variables se sabe que pueden afectar al nivel de vitamina D en la obesidad, pero el papel principal se le atribuye a la actividad metabólica del tejido adiposo visceral. Entre otros, esta actividad favorece el secuestro y la modulación del ritmo de recambio del calcitriol. Por otra parte, se han resaltado los efectos de la vitamina D en los procesos de adipogénesis y su implicación en la remodelación del tejido adiposo. Además, no se puede olvidar el efecto sobre las concentraciones de vitamina D de factores ambientales naturales (época del año / día, suplementos dietéticos de vitamina D), genéticos (polimorfismo genético) y otros condicionantes (comorbilidad, edad, contenido de melanina de la piel). Sin embargo, todavía permanece sin resolverse si la hipovitaminosis D representa la causa o la consecuencia de la obesidad.

16. Regresión del hígado graso no alcohólico mediante suplementos de vitamina D: un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego.

Lorvand Amiri H, Agah S, Mousavi SN, Hosseini AF, Shidfar F.
Arch Iran Med. 2016; 19:631-8.

OBJETIVO: La evidencia indica que los pacientes con NAFLD tienen déficit de vitamina D. La vitamina D desempeña nuevos papeles en el metabolismo lipídico y glucémico. El objetivo de este estudio fue examinar los efectos de los suplementos de calcitriol en la progresión del NAFLD en base a la acumulación de lípidos en el hígado, perfil lipídico sanguíneo y resistencia a la insulina.

MÉTODOS: Asignamos de forma aleatoria 73 pacientes con NAFLD confirmada por ultrasonografía a 12 semanas con dieta hipocalórica (reducción de 500 Kcal por día) más 25 μg de calcitriol o a dieta hipocalórica más placebo. Antes y después del tratamiento valoramos parámetros antropométricos, grado de infiltración grasa hepática, lipoproteínas séricas, enzimas hepáticos y nivel de insulina.

RESULTADOS: Al inicio del estudio no hubo diferencias significativas entre los grupos. En ambos grupos se observó una diferencia significativa en las variables antropométricas a las 12 semanas. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos tras la intervención. Comparado con placebo, en el grupo de calcitriol se observó una reducción en los triglicéridos y un aumento en el colesterol-HDL a las 12 semanas de la intervención ($P=0,002$ y $P=0,004$). El nivel de AST disminuyó en el grupo de calcitriol ($-4,2 + 4,3 \mu\text{mol/L}$, $P < 0,001$), pero aumentó en el grupo de placebo ($12,6 + 6,1 \mu\text{mol/L}$, $P=0,02$) a las 12 semanas. Reducciones en la diferencia media de ALT, insulina y HOMA fueron significativamente mayores en el grupo de calcitriol que en el de placebo ($P=0,01$, $P=0,007$ y $0,01$).

CONCLUSIONES: Los suplementos de calcitriol junto a dieta de pérdida de peso no demostró diferencias estadísticas en las medidas antropométricas en pacientes con NAFLD. Sin embargo, puede tener efectos positivos sobre el perfil lipídico, enzimas hepáticas y sensibilidad a la insulina durante un programa de pérdida de peso.

17. Intervenciones nutricionales para supervivientes de cáncer infantil.

Cohen JE, Wakefield CE, Cohn RJ.
Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 22;{8}.

ANTECEDENTES: Los niños que superan un cáncer presentan un mayor riesgo de desarrollar alteraciones como la osteoporosis y enfermedad cardiovascular que sus iguales sanos. La promoción de comportamientos saludables, como una dieta adecuada, podría reducir el impacto de estas condiciones crónicas, aunque la tasa de comportamientos saludables entre los que superan un cáncer infantil es similar a la de la población general. El fijar objetivos sobre intervenciones dietéticas, puede prevenir o reducir la incidencia de estas enfermedades crónicas.

OBJETIVOS: El objetivo principal de esta revisión fue valorar la eficacia de una serie de medidas diseñadas para mejorar la ingesta nutricional de niños que habían superado un cáncer, comparada con un grupo control de niños supervivientes de cáncer en los que no se había realizado la intervención. Los objetivos secundarios fueron valorar los factores de riesgo metabólico y cardiovascular, mediciones de peso y distribución de grasa corporal, cambios de comportamiento, cambios en

el conocimiento sobre riesgo de enfermedad e ingesta nutricional, opinión sobre la intervención, medidas de nivel de salud y calidad de vida, medición de efectos secundarios asociados al proceso o a los resultados de la intervención y coste-efectividad de la intervención.

MÉTODOS DE BÚSQUEDA: Buscamos en la base de datos electrónica de Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2013, Issue 3), MEDLINE/PubMed (de 1945 a Abril de 2013), y Embase/Ovid (de 1980 a Abril de 2013). Realizamos de nuevo la búsqueda en Agosto de 2015; todavía no hemos valorado totalmente estos resultados, pero hemos identificado un ensayo en curso. Realizamos una búsqueda adicional de estudios registrados en fase de realización en el International Standard Randomised Controlled Trial Number register y en el National Institutes of Health register (ambos filtrados en la primera mitad de 2013), en listas de referencias de artículos relevantes y conferencias procedentes de la International Society for Paediatric Oncology y de la International Conference on Long-Term Complications of Treatment of Children and Adolescents for Cancer (ambas 2008 a 2012).

CRITERIOS DE SELECCIÓN: Incluimos todos los ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) que compararan los efectos de intervenciones nutricionales con un grupo de control que no recibiera la intervención. Los participantes fueron niños supervivientes de cáncer de cualquier edad, diagnosticados de cualquier tipo de cáncer antes de los 18 años. Los participantes habían terminado su tratamiento con intención curativa antes de la intervención.

RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS: Dos revisores seleccionaron y extrajeron datos, de forma independiente, de cada estudio identificado, utilizando un formulario estándar. Valoramos la validez de cada estudio identificado utilizando los criterios resumidos del Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Empleamos criterios GRADE para valorar la calidad de cada ensayo.

RESULTADOS PRINCIPALES: Tres RCTs fueron elegidos para revisión. Se incluyeron en el análisis un total de 616 participantes. Un estudio incluía participantes que habían sido tratados de leucemia aguda linfoblástica (ALL) (275 participantes). Dos estudios incluían participantes con todas las formas de neoplasias infantiles (266 y 75 participantes). Todos los participantes tenían menos de 21 años en el momento de su entrada en el estudio. El periodo de seguimiento desde la valoración inicial osciló entre 1 y 36 meses. No todos los resultados se evaluaron en cada estudio. Los estudios presentaban diferentes intervenciones, por lo que fuimos incapaces de agrupar los resulta-

dos. No pudimos descartar la presencia de sesgos en los estudios. No hubo evidencia de una clara diferencia en la ingesta de calcio al mes entre los que recibieron la educación individual, de media jornada centrada en la salud ósea y los que recibieron los cuidados habituales [diferencia de medias (MD) 110,60, IC 95% -258,97 a 482,17; P=0,56, baja calidad de la evidencia]. Un análisis de regresión, ajustando por ingesta basal de calcio y cambios en el conocimiento y autoeficacia, mostró una mayor ingesta de calcio significativa en el grupo de intervención, comparado con el grupo control, al mes de seguimiento (coeficiente beta 4,92, IC95% 0,33 a 9,52; P=0,04). En el grupo que recibió las recomendaciones de comportamiento saludable de forma individual presencial, hubo significativamente mayor consumo de leche autocomunicado (MD 0,43, IC95% 0,07 a 0,79; P=0,02, baja calidad de la evidencia), de número de días de suplementos de calcio (MD 11,42, IC95% 7,11 a 15,73; P < 0,00001, baja calidad de la evidencia) y de uso de cualquier suplemento de calcio [riesgo relativo (RR) 3,35, IC95% 1,86 a 6,04; P<0001, baja calidad de la evidencia]. No hubo diferencias en cuanto a la densidad mineral ósea midiendo Z-score por DEXA a los 36 meses de seguimiento (MD -0,05, IC95% -0,26 a 0,16; P=0,64, moderada calidad de la evidencia) entre los que recibieron suplementos de calcio y vitamina D combinado con educación nutricional y los que sólo recibieron educación nutricional. Tampoco había claras diferencias en la mineralización ósea entre el grupo de intervención y el de control a los 12 meses de seguimiento (diferencia de medias -0,17, P = 0,00), ni a los 24 meses de seguimiento (diferencia de medias -0,04, P=0,54). Una intervención individual sobre cambios de comportamiento saludables, centrada en principios generales nutricionales, con dos seguimientos a través del teléfono, condujo a una puntuación 0,17 puntos menor en la escala Likert de 4 puntos sobre ingesta de alimentos basura, al compararlo con el grupo control (MD -0,17, IC95% -0,33 a -0,01; P=0,04, baja calidad de la evidencia); este resultado fue estadísticamente significativo. No hubo claras diferencias autocomunicadas entre los grupos respecto a la utilización de la alimentación como un hábito saludable (MD -0,05, IC95% -0,24 a 0,14; P=0,60, baja calidad de la evidencia).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES: A causa de la escasez de estudios incluidos en esta revisión y la heterogeneidad de los mismos, fuimos incapaces de presentar conclusiones respecto a la efectividad de las intervenciones nutricionales para niños supervivientes de cáncer. Aunque existe evidencia de baja calidad de la mejoría en los comportamientos saludables utilizando intervenciones de cambios del comportamiento, se continúa sin disponer de evidencia de que esto se traduzca en una mejoría en la ingesta alimentaria. Tampoco había eviden-

cias de que se redujera el riesgo cardiovascular y de alteraciones metabólicas en niños supervivientes de cáncer, aunque la no evidencia de efecto no es lo mismo que la evidencia de no efecto. Esta revisión resalta la necesidad de llevar a cabo más estudios en este grupo poblacional.

18. Niveles circulantes de 1,25 dihidroxivitamina D, administración de calcitriol e incidencia de rechazo agudo, infección por CMV e infección por poliomavirus en receptores de trasplante renal.

Moscarelli L, Antognoli G, Buti E, Dervishi E, Fani F, Caroti L, et al.

Clin Transplant. 2016; 30:1347-59.

La observación de que la 1,25 dihidroxivitamina-D3 posee un efecto inmunomodulador sobre la inmunidad innata y adaptativa plantea su posible efecto sobre los resultados clínicos de los injertos. El objetivo de este estudio fue evaluar la correlación de biopsias de rechazo agudo, infección por CMV e infección por BKV con la deficiencia de 1,25 dihidroxivitamina-D3 y el beneficio de los suplementos de calcitriol antes y durante el trasplante. También se evaluaron los factores de riesgo y la función del injerto renal. Todos los RTRs recibieron inducción con basiliximab, ciclosporina, ácido micofenólico y esteroides. Durante el primer año, la incidencia de BPAR (4% vs 11%, P=0,04), infección por CMV (3% vs 9%, P=0,04) e infección por BKV (6% vs 19%, P=0,04) fue significativamente menor en usuarios, comparados con controles. El análisis de regresión multivariante tipo Cox mostró que el déficit de 1,25 dihidroxivitamina-D3 y la no administración de calcitriol fueron factores de riesgo independientes para BPAR (HR=4,30, P<0,005 y HR=3,25, P<0,05), para infección por CMV (HR=2,33, P<0,05 y HR=2,31, P=0,001), y para infección por BKV (HR=2,41, P<0,05 y HR=2,45, P=0,001). Tras un año, los usuarios tuvieron una mejor función renal: el filtrado glomerular fue 62,5±6,7 mL/min vs 51,4±7,6 mL/min (P<0,05). Sólo un usuario desarrolló nefropatía asociada a poliomavirus vs 15 entre los controles. Dos usuarios perdieron sus injertos vs 11 entre los controles. El déficit de los niveles circulantes de 1,25 dihidroxivitamina-D3 aumentó el riesgo de BPAR, infección por CMV e infección por BKV tras el trasplante de riñón. La administración de calcitriol es una vía para obtener niveles circulantes adecuados de 1,25(OH)₂-D3.

19. La forma activa de vitamina D y sus precursores reducen la infección VIH-1 in vitro.

Aguilar-Jiménez W, Villegas-Ospina S, González S, Zapata W, Saulle I, Garziano M, et al.

J Acquir Immune Defic Syndr. 2016; 73:497-506.

ANTECEDENTES: Aunque se han comunicado los efectos anti-VIH-1 de la vitamina D (VitD), los mecanismos a través de los cuales establece la protección permanecen inexplorados.

MÉTODOS: Se analizaron in vitro los efectos de la forma activa de vitamina D (calcitriol) a 10, 10 y 10M o su precursor (calcidiol) a 100 y 250 nM, en infección por VIH-1, la activación inmunitaria y la expresión genética en células de un donante sano colombiano y otro italiano, respectivamente. Cuantificamos los niveles de p24 libre mediante ELISA, de p24 intracelular y la expresión en la superficie celular de CD38 y HLA-DR por citometría de flujo y la expresión de mRNA de genes antivirales e inmunorreguladores por qRT-PCR.

RESULTADOS: El calcitriol disminuyó la distribución de células infectadas por VIH p24CD4T y los niveles de p24 circulante de forma dosis dependiente. Además, las subpoblaciones CD4CD38HLA-DR y CD4CD38HLA-DR fueron más susceptibles a la infección, pero mostraron la mayor disminución en las tasas de infección inducida por calcitriol. Asimismo, calcitriol a las concentraciones más altas disminuyó la frecuencia de las subpoblaciones de células T CD38HLA, pero no de CD38HLA-DR. Al recrear un escenario fisiopatológico, utilizando calcidiol, la principal fuente de VitD para las células inmunes, y una cepa con tropismo R5, como el virus transmitido de forma más habitual, también se observó una disminución en la infección VIH-1. Además, se observó un aumento en la expresión mRNA de APOBEC3G y PI3 y una reducción de la expresión de TRIM22 y CCR5, este último positivamente correlacionado con los niveles de p24.

CONCLUSIONES: La VitD reduce la infección de las células T, posiblemente induciendo la expresión de genes antivirales, reduciendo el correceptor viral CCR5 y, al menos con altas concentraciones de calcitriol, promoviendo un inmunofenotipo restrictivo anti VIH-1 CD38HLA-DR.

20. Nanocápsulas con cubierta de polielectrolitos como una plataforma para neuroprotección por 1,25-dihidroxitamina D3: estudio en cortes organotípicos de hipocampo.

Slusarczyk J, Piotrowski M, Szczepanowicz K, Regulska M, Leśkiewicz M, Warszyński P, et al.

Neurotox Res. 2016; 30:581-92.

El calcitriol (1,25-dihidroxitamina D3), un metabolito activo de la vitamina D3, además de su función en el metabolismo del calcio y del fósforo, desempeña un papel en el mantenimiento de las funciones cerebrales. Las formas activas de la vitamina D3 estimulan la expresión de factores neurotróficos, regulan los procesos inmunológicos cerebrales y previenen el daño neuronal. Por lo tanto, podría considerarse la utilidad potencial de la vitamina D3 en el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos. Por otra parte, el tratamiento por vía sistémica con vitamina D3 acarrea el riesgo de efectos indeseables, por ejemplo hipercalcemia. Así la 1,25-dihidroxitamina D3 transportada por nanopartículas podría suponer un tremendo avance en el tratamiento de los trastornos cerebrales. El calcitriol fue envasado mediante plantillas de emulsión en una nanocápsula con diferentes polímeros capsulares: PLL [Poly (L-lysina hidrobromida)], PLL/PGA [Poly (L-ácido glutámico)], y PLL/PGA-g-PEG [Poly (L-ácido glutámico) injertado con polietilenglicol]. El tamaño medio de las cápsulas sintetizadas osciló entre 80 y 110 nm. La biocompatibilidad de los nanotransportadores sintetizados se examinó en cultivos organotípicos de hipocampo en condiciones basales y después del tratamiento con lipopolisacáridos (LPS) mediante diferentes test bioquímicos. Demostramos que las nanocápsulas bañadas con PLL eran tóxicas, mientras que las cubiertas con PLL/PGA y con PLL/PGA-g-PEG no eran tóxicas y resultaban adecuadas para experimentación. Nuestro estudio demostró que en cortes de hipocampo tratados con LPS, ambos tipos de nanopartículas cargadas poseen capacidad protectora. Nuestros hallazgos subrayan que la acción neuroprotectora de la vitamina D3, tanto en forma libre como en nanopartículas, parece estar relacionada con la supresión de la liberación de óxido nítrico LPS inducido.

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D todos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). **Excipientes con efecto conocido:** Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D. Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D. Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol: • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal. • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 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), hipercalcemia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). - Litiasis cálcica. - Hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** - Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasas alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasas alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio. - **Insuficiencia hepática o biliar:** En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. - **Insuficiencia renal:** Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. - **Insuficiencia cardíaca:** Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. - **Hipoparatiroidismo:** La 1-alfa-hidroxicalsina va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. - **Cálculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. - En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. - Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. - Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. - El paciente y sus familiares 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 sobredosis. - **Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir calcifediol desde su precursor 7-desihidrocolesterol, 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 por que 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.** - **Fentoina, 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. - **Glucosidos 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 sobredosisificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalcemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos cardíacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progresa se puede producir anorexia. **Trastornos hepatobilares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos 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, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retraso del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la 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: 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-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 períodos prolongados. La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que la dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar a lo largo del tratamiento. **Eliminación.** El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglícidos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de Al-Al o en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia). **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION.** 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 250HD₃ CALCIDIOL CALCIFEDIOL
250HD₃ Calcifediol
Calcifediol CALCIDIOL 250HD₃
250HD₃ CALCIFEDIOL
CALCIFEDIOL
Calcifediol 250HD₃ CALCIDIOL
250HD₃ Calcifediol
Calcifediol 250HD₃ CALCIDIOL
ID₃ CALCIDIOL Calcifediol
D₃ CALCIDIOL 250HD₃ Calcifediol
D₃ Calcifediol CALCIDIOL Calcifediol
CALCIFEDIOL CALCIDIOL Calcifediol
Calcifediol 250HD₃ 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)



10 cápsulas blandas

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

FAES FARMA

HIDRO41100004117