

VITAMINA

NEWSLETTER



#07 AÑO 03 DICIEMBRE 2017



1. Efecto de la vitamina D3 en la fatiga percibida: un ensayo clínico aleatorio doble ciego.

Nowak A, Boesch L, Andres E, Bategay E, Hornemann T, Schmid C, et al.
Medicine (Baltimore). 2016;95:e5353.

ANTECEDENTES: El déficit de vitamina D es frecuente y se ha asociado con la fatiga en numerosos estudios.

MÉTODOS: Se trata del primer ensayo clínico doble ciego que investiga la eficacia de la vitamina D3 oral (colecalfiferol) en el tratamiento de la fatiga en personas, por lo demás sanas, con bajos niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D). Incluimos 120 individuos (edad media 29 ± 6 años, 53% mujeres) que presentaban fatiga y deficiencia de vitamina D (25(OH)D sérica $<20 \mu\text{g/L}$). Los participantes se aleatorizaron a una dosis oral única de 100.000 U de vitamina D o placebo. La variable primaria de estudio fue el cambio en la escala de valoración de la fatiga (FAS) a las 4 semanas tras el tratamiento.

RESULTADOS: La media de edad de los participantes fue de 29 ± 6 años, el 53% eran mujeres. La media de la FAS disminuyó más, de forma significativa, en el grupo de vitamina D ($-3,3 \pm 5,3$; IC95% del cambio $-14,1$ a $4,1$) comparado con placebo ($-0,8 \pm 5,3$; IC95% del cambio $-9,0$ a $8,7$); ($P=0,01$). La mejoría de la fatiga se comunicó más en el grupo de vitamina D que en el grupo de placebo (42 [72%] vs. 31 [50%]; $P=0,01$; odds ratio [OR] 2,63, IC95% de OR 1,23-5,62). En todos los participantes, la mejora en la puntuación de fatiga se correlacionó con el aumento del nivel de 25(OH) D ($R=0,22$, $P=0,02$).

CONCLUSIÓN: El tratamiento con vitamina D mejora la fatiga en personas por lo demás sanas con déficit de vitamina D.

© 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. El consumo diario de refrescos de Cola produce hipocalcemia: a propósito de un caso de hipoparatiroidismo postquirúrgico relacionado con hipocalcemia refractario al tratamiento con altas dosis de calcio oral.

Guarnotta V, RIELA S, Massaro M, Bonventre S, Inviati A, Ciresi A, et al.

Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:7.

El consumo de refrescos es un factor crucial en la hipocalcemia persistente. El objetivo de este estudio es evaluar los mecanismos bioquímicos que provocan hipocalcemia en una mujer con elevado consumo habitual de refrescos de cola e hipocalcemia persistente, que no respondía a altas dosis de suplementos de calcio y calcitriol. Se obtuvieron muestras de secreción gástrica (Gs) y duodenal (Ds) y se determinaron las concentraciones de calcio y fósforo total (Ptot), de forma basal y tras la inyección de pentagastrina. Al mismo tiempo se determinaron las concentraciones sanguíneas de calcio, Ptot, sodio, potasio, cloro y magnesio. Tras el consumo de cola (1L) en unos 180 minutos, se recogieron Gs, Ds y sangre para analizar la cantidad de calcio y Ptot o sodio, potasio, magnesio e iones cloro, respectivamente. Se observó un importante descenso del pH tras el consumo de cola con un aumento de las concentraciones de fósforo. Consecuentemente, se observó un descenso en las concentraciones de calcio en Gs y Ds. También se objetivó un descenso en las concentraciones sanguíneas de calcio. En conclusión, confirmamos que en pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico, el consumo de cantidades importantes de cola que contiene dosis elevadas de ácido fosfórico, reduce la absorción eficiente de calcio, a pesar del tratamiento con altas dosis de calcio.

3. Hipovitaminosis D y miomas uterinos pequeños: oportunidad para un suplemento de vitamina D.

Ciavattini A, Delli Carpini G, Serri M, Vignini A, Sabbatinelli J, Tozzi A, et al.

Medicine (Baltimore). 2016; 95:e5698.

El objeto de este estudio fue evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D en mujeres con hipovitaminosis D y pequeños miomas uterinos. El estudio se centró en 208 mujeres diagnosticadas de miomas uterinos e hipovitaminosis D concomitante, desde enero a diciembre de 2014. 108 mujeres de la muestra inicial del estudio estaban diagnosticadas de miomas uterinos pequeños. Entre ellas, las que recibieron suplementos de vitamina D constituían el grupo de estudio (n=53), mientras que aquellas que de forma espontánea rehusaron el tratamiento o no lo siguieron de forma adecuada, constituyeron el grupo control (n=55). Se evaluaron 12 meses tras el diagnóstico inicial las características de los miomas uterinos, los síntomas relacionados con los mismos y los niveles séricos de vitamina D. En mujeres con miomas uterinos se observó una correlación negativa entre la concentración basal de 25-hidroxicolecalciferol (25-OH-D3) tanto con el volumen del mioma mayor ($r = 0,18$, $P=0,01$) como con el volumen total de miomas ($r = 0,19$, $P = 0,01$). No se encontró correlación entre el nivel basal de 25-OH-D3 y el número de miomas por paciente ($r = 0,10$, $P = 0,16$). En las mujeres del grupo de estudio se observó un aumento de los niveles de 25-OH-D3 tras 12 meses de suplementos y tuvieron una menor proporción de cirugía o tratamiento médico debidos a la progresión de su enfermedad (13,2% vs 30,9%, $P=0,05$). El tratamiento con 25-OH-D3 restablece los niveles séricos normales en mujeres con miomas pequeños. En estas mujeres los suplementos de vitamina D parecen reducir la progresión y la extensión de la enfermedad y de este modo la necesidad de tratamiento médico o quirúrgico convencional.

4. Utilidad de la suplementación con calcio y vitamina D pre y postoperatoria para la prevención de la hipocalcemia tras la tiroidectomía total: un ensayo clínico aleatorio.

Jaan S, Sehgal A, Wani RA, Wani MA, Wani KA, Laway BA.

Indian J Endocrinol Metab. 2017;21:51-55.

ANTECEDENTES: La tiroidectomía total (TT) en una cirugía que se lleva a cabo de forma habitual y la hipocalcemia postoperatoria es una de las principales complicaciones para conseguir una alta hospitalaria temprana de los pacientes. El objetivo de este ensayo clínico aleatorio fue establecer la utilidad de la suplementación

rutinaria con calcio y vitamina D pre y postoperatoria en la prevención de la hipocalcemia tras la TT.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron en el estudio 70 pacientes que sufrieron una tiroidectomía total o casi total, de febrero de 2013 a agosto de 2014. Se aleatorizaron en dos grupos: el grupo 1 recibió calcio (500 mg cada 6 horas) y vitamina D (calcitriol 0,25 mcg cada 6 horas) 7 días antes y 7 días después de la cirugía; y el grupo 2 que no recibió suplementos. Se monitorizaron los signos y síntomas de hipocalcemia. Se determinó el perfil de calcio pre y postcirugía a las 6, 12, 24, 48, 72 horas y a los 30 días. La hipocalcemia se documentó por sintomatología o por laboratorio. Un nivel sérico de calcio < 8,5 mg/dl se consideró como hipocalcemia por laboratorio.

RESULTADOS: Doce pacientes del grupo 2 y tres pacientes del grupo 1 presentaron hipocalcemia sintomática ($P < 0,01$). La hipocalcemia por laboratorio dentro de las 24 horas postoperatorio fue similar en ambos grupos, pero más pacientes del grupo 2 comparado con el grupo 1 desarrollaron hipocalcemia a las 48 horas (6 y 13 respectivamente; $P = 0,04$) y a las 72 horas tras la cirugía (5 y 14 respectivamente, $P = 0,01$). El nivel sérico de calcio 24 horas tras la cirugía se asoció de forma significativa con el grado de bocio, con el calcio preoperatorio y con la naturaleza de la patología tiroidea (benigna o maligna). En el análisis de regresión lineal múltiple, el calcio sérico preoperatorio fue la única variable independiente asociada de forma significativa con la aparición de hipocalcemia 24 horas tras la TT.

CONCLUSIÓN: La suplementación rutinaria con calcio y vitamina D pre y post TT puede reducir significativamente la hipocalcemia postoperatoria.

5. Efecto de la vitamina D sobre parámetros bioquímicos en el síndrome de ovario poliquístico: un metaanálisis.

Xue Y, Xu P, Xue K, Duan X, Cao J, Luan T, et al.
Arch Gynecol Obstet. 2017; 295:487-496.

OBJETIVO: Investigar los efectos terapéuticos de los suplementos de vitamina D sobre parámetros metabólicos y endocrinos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

MATERIAL Y MÉTODOS: Se seleccionaron estudios que investigaran los efectos terapéuticos de los suple-

mentos de vitamina D en pacientes con PCOS mediante búsquedas en PubMed, Embase, Biblioteca Cochrane y la Web de Science hasta abril de 2016. Los artículos se seleccionaron de acuerdo con los criterios de inclusión. Para evaluar los efectos terapéuticos de la vitamina D se controló HOMA-IR sérico, QUICKI, LDL, DHEAS, testosterona libre (FT), testosterona total (TT), PTH, 25-hidroxivitamina D y triglicéridos en los pacientes con PCOS.

RESULTADOS: Se incluyeron 16 estudios. No había diferencias significativas en las concentraciones de 25-hidroxivitamina D de pacientes con PCOS entre el grupo placebo y el de vitamina D. Tras el tratamiento con vitamina D, la 25-hidroxivitamina D en pacientes con PCOS aumentó ($P < 0,00001$), mientras que la PTH sérica ($P = 0,003$) y los triglicéridos ($P = 0,006$) disminuyeron. Además, no se observaron cambios en HOMA-IR sérico, QUICKI, LDL, DHEAS, FT y TT. El análisis de subgrupos mostró que los triglicéridos en el suero de pacientes con PCOS disminuyó con dosis bajas de vitamina D (<50.000U) ($P = 0,03$), pero no de forma significativa con dosis altas (>50.000U) ($P = 0,17$).

CONCLUSIÓN: Los suplementos de vitamina D disminuyen de forma significativa los niveles séricos de triglicéridos y PTH en pacientes con PCOS, pero no HOMA-IR sérico, QUICKI, LDL, DHEAS, FT ni TT. Además, menos de 50.000U de vitamina D son suficientes para disminuir los niveles de triglicéridos.

6. Vitamina K y osteoporosis: ¿mito o realidad?

Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, Watanabe M, Maggi D, Maurizi AR, et al.
Metabolism. 2017; 70:57-71.

La vitamina K es una vitamina liposoluble. La forma dietética predominante, filoquinona o vitamina K1, se encuentra en plantas y verduras, mientras que la menaquinona, o vitamina K2, se sintetiza endógenamente por bacterias intestinales e incluye varios subtipos que difieren en la longitud de las cadenas laterales. Aparte de su papel conocido en la coagulación sanguínea, existen estudios que apoyan la función importante de la vitamina K en la salud ósea. La vitamina K se precisa para la carboxilación de la osteocalcina que, a su vez, regula la acreción mineral ósea, lo que fomenta el paso de osteoblastos a osteocitos y también disminuye la acción de los osteoclastos. Varios estudios observacionales y de intervención han examinado la relación

entre vitamina K y metabolismo óseo, pero los hallazgos no terminan de ser concluyentes. Esta revisión sistemática pretende investigar el impacto de la vitamina K (niveles plasmáticos, ingesta dietética y suplementos orales) sobre la salud ósea, con un interés especial en el remodelado óseo, densidad mineral y fracturas por fragilidad.

7. La vitamina K2 (menaquinona-7) previene el deterioro de la microarquitectura trabecular ósea relacionado con la edad en la tibia de mujeres menopáusicas.

Rønn SH, Harsløf T, Pedersen SB, Langdahl BL.
Eur J Endocrinol. 2016; 175:541-549.

OBJETIVO: Estudios clínicos sugieren que la vitamina K2 protege la pérdida ósea y las fracturas, sin embargo, sus efectos sobre la calidad ósea no se han analizado. Nosotros investigamos los efectos de la vitamina MK-7 sobre la decarboxilación de la osteocalcina (ucOC), y sobre la calidad de la masa ósea.

DISEÑO: Ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo.

MÉTODOS: Investigamos los efectos de 375 µg de MK-7 durante 12 meses sobre la densidad mineral ósea (DMO), medida mediante absorciometría dual de rayos X (DXA), sobre la microarquitectura ósea, medida por tomografía periférica cuantitativa de alta resolución (HRpQCT) y sobre marcadores bioquímicos de remodelado óseo, en 148 mujeres postmenopáusicas con osteopenia. Todas recibieron suplementos de calcio y vitamina D.

RESULTADOS: La ucOC disminuyó en el grupo MK-7 [-65.6 (59.1; 71.0) %] [media (IC)] comparado con el grupo placebo [-6.4 (-13.5; 1.2) %] después de 3 meses ($P < 0,01$). La HRpQCT a los 12 meses demostró que no hubo cambios en el número trabecular en la tibia del grupo MK-7 ($-0.1 \pm 1.9\%$) (media \pm s.d.) y disminuyó en el grupo placebo ($-3.5 \pm 2.2\%$), el espaciado trabecular no cambió en el grupo MK-7 ($+1.2 \pm 8.0\%$) y aumentó en el grupo placebo ($+4.5 \pm 9.7\%$), y el espesor trabecular no cambió en el grupo MK-7 ($+0.2 \pm 1.7\%$)

y aumentó en el grupo placebo ($+4.0 \pm 2.2\%$) (cambios entre grupos: $P < 0,05$). No hubo diferencias significativas entre los grupos en parámetros derivados de HRpQCT en la DMO.

CONCLUSIÓN: Los cambios en la microarquitectura ósea en el grupo placebo son concordantes con el deterioro de la estructura trabecular asociado a la edad, con una pérdida trabecular y un mayor espesor medio en las trabéculas remanentes. Esto sugiere que la vitamina MK-7 preserva la estructura trabecular ósea en la tibia.

8. Suplementos de vitamina D para prevenir las infecciones en niños menores de 5 años.

Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA.
Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:CD008824.

ANTECEDENTES: La vitamina D es un micronutriente importante para el desarrollo óseo y el funcionamiento inmunitario. Su deficiencia puede provocar raquitismo y se ha relacionado con diversas infecciones, incluyendo las infecciones respiratorias. No se han valorado adecuadamente los efectos de sus suplementos sobre las infecciones en niños.

OBJETIVOS: Evaluar el papel de los suplementos de vitamina D en la prevención de la neumonía, tuberculosis, diarrea y malaria en niños menores de 5 años. Se incluyen países con elevada, media y baja renta.

MÉTODOS DE BÚSQUEDA: Buscamos en el Registro especializado del grupo de enfermedades infecciosas de la Cochrane, registro central de ensayos clínicos de la Cochrane (CENTRAL), biblioteca Cochrane, MEDLINE, EMBASE, LILACS, the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP; <http://www.who.int/ictrp/en/>), ClinicalTrials.gov y en el ISRCTN registry (<http://www.isrctn.com>) hasta el 16 de junio de 2016.

CRITERIOS DE SELECCIÓN: Incluimos ensayos clínicos aleatorios (RCTs) que valoraran suplementos preventivos de vitamina D (frente a placebo o a no intervención) en niños menores de 5 años.

RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS: Dos revisores independientemente analizaron los títulos y resúmenes, extrajeron los datos y valoraron el riesgo de sesgos de los ensayos incluidos.

RESULTADOS PRINCIPALES: 4 ensayos satisfacían los criterios de inclusión, con un total de 3.198 niños menores de 5 años y se habían llevado a cabo en Afganistán, España y USA. La prevalencia de déficit de vitamina D varió mucho en estas poblaciones (rango: 73,1% en Afganistán, 10 a 12 % en USA, y 6,2% en España). Los ensayos valoraban mortalidad (dos ensayos), incidencia de neumonía (dos ensayos), incidencia de diarrea (dos ensayos), hospitalización (dos ensayos) y concentración sérica media de vitamina D (cuatro ensayos). No conocemos si los suplementos de vitamina D influyeron en la mortalidad por todas las causas, porque este resultado carecía de suficiente potencia a causa de los escasos eventos (riesgo relativo (RR) 1,43, IC95% 0,54 a 3,74; un ensayo, 3.046 participantes, baja calidad de la evidencia). Para neumonía, episodios confirmados radiológicamente o sólo episodios de neumonía, hubo pequeñas diferencias entre el grupo suplementado con vitamina D y el no suplementado (RR: 1,06, IC95% 0,89 a 1,26; dos ensayos, 3.134 participantes, moderada calidad de la evidencia), y de forma similar para niños con neumonía confirmada o no confirmada (RR 0,95, IC95% 0,87 a 1,04; un ensayo 3.046 participantes). En estos dos ensayos no hubo diferencias obvias entre los niños suplementados y no suplementados respecto a los episodios de diarrea. En el amplio ensayo de Afganistán los autores comunicaron que los suplementos de vitamina D se asociaron con un aumento de episodios de neumonía confirmada por radiología de tórax (RR 1,69, IC95% 1,28 a 2,21; un ensayo, 3.046 participantes), pero no se vio reflejado en los resultados de neumonía confirmada o no confirmada (RR 1,06, IC95% 1,00 a 1,13; un ensayo, 3.046 participantes). Los ingresos hospitalarios valorados en un pequeño ensayo no mostraban diferencias (RR 0,86, IC95% 0,20 a 3,62; un ensayo, 88 participantes; muy baja calidad de la evidencia). Las concentraciones séricas medias de vitamina D al final de la suplementación fueron mayores en los niños suplementados comparados con los no suplementados (MD 7,72 ng/mL, IC95% 0,50 a 14,93; cuatro ensayos, 266 participantes, baja calidad de la evidencia). Estos resultados fueron primariamente conducidos en dos pequeños ensayos con una amplia magnitud del efecto. En los otros dos grandes ensayos, las concentraciones séricas de vitamina D aumentaron en el grupo de intervención durante la mayor parte de la duración del ensayo, pero no al final de la suplementación. Esto podría deberse al tiempo transcurrido desde la determinación hasta la última dosis, al cumplimiento incompleto o al aumento de las necesidades de vitamina D con la edad del niño. No encontramos ningún ensayo sobre incidencia de TBC, malaria o enfermedades febriles, duración de la neumonía, duración de la diarrea,

gravedad de la enfermedad, mortalidad por todas las causas (por TBC, diarrea o malaria).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES: En un amplio ensayo no se encontraron beneficios de los suplementos de vitamina D sobre la incidencia de neumonía o diarrea en niños menores de 5 años. Que nosotros sepamos, no se han llevado a cabo ensayos clínicos que valoraran los suplementos de vitamina D sobre la prevención de otras infecciones, incluyendo TBC y malaria.

9. Paso de alfacalcidol oral a calcitriol oral en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes en hemodiálisis crónica.

Rauscher S, Lafrance JP, Pichette V, Bell RZ, Desforges K, Lepage L, et al.

Int Urol Nephrol. 2017; 49:325-328.

PROPUESTA: La terapia óptima con vitamina D3 para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (SHPT) en pacientes en hemodiálisis crónica todavía es un tema controvertido. Recientes estudios sugieren que la uremia y los estados finales de la enfermedad renal se asocian a alteraciones enzimáticas hepáticas que afectan a la 25-hidroxilación de la vitamina D3. El objetivo de nuestro estudio fue comparar la eficacia del calcitriol, la forma completamente hidroxilada de la vitamina D, con alfacalcidol, que necesita la 25-hidroxilación para ser efectivo, en el tratamiento del SHPT en pacientes en hemodiálisis crónica.

MÉTODOS: Revisamos de forma retrospectiva 45 pacientes en hemodiálisis crónica que habían cambiado de alfacalcidol oral a calcitriol oral para el tratamiento del SHPT. Se compararon los niveles de hormona paratiroidea (PTH), calcio y fósforo séricos, antes y después del cambio mediante test de Student.

RESULTADOS: La dosis media de la vitamina D3 activa disminuyó de 3,50 mcg/semana al inicio a 2,86 mcg/semana ($P < 0,0001$) tras el cambio de alfacalcidol a calcitriol. La PTH disminuyó de forma significativa de 94,4 a 82,6 pmol/L ($-11,8$ pmol/L, $P = 0,02$). La media corregida de calcio aumentó de 2,17 a 2,25 mmol/L ($+0,08$ mmol/L, $P < 0,001$) sin hipercalcemia clínicamente significativa, y los niveles de fósforo se mantu-

vieron estables. Los resultados fueron similares en un subgrupo de pacientes (n=17) a los que la medicación se les administró durante la sesión de hemodiálisis, asegurando así una completa cumplimentación.

CONCLUSIONES: Según nuestro estudio, a igualdad de dosis, calcitriol es más efectivo que alfacalcidol para disminuir los niveles de PTH en pacientes en hemodiálisis crónica. Esto sugiere que el calcitriol podría ser la forma activa de vitamina D3 óptima para el tratamiento del SHPT en pacientes en hemodiálisis crónica.

10. Vitamina D y daño microvascular en retina: El estudio Rotterdam.

Mutlu U, Ikram MA, Hofman A, de Jong PT, Uitterlinden AG, Klaver CC, et al.

Medicine (Baltimore). 2016; 95:e5477.

La vitamina D se ha relacionado con diferentes factores de riesgo cardiovascular, incluyendo marcadores de enfermedad macrovascular. Sin embargo, no se ha dilucidado si la vitamina D también está relacionada con el daño microvascular. Estudiamos, en pacientes que viven en su domicilio, la relación entre los niveles séricos de vitamina D y el daño microvascular en retina, definido por signos de retinopatía, estrechamientos arterioloares y vénulas de mayor calibre. Incluimos 5.675 participantes (edad >45 años) del estudio Rotterdam con datos de vitamina D y fotografías retinianas. Los niveles de vitamina D se midieron por un método de anticuerpos. Se clasificaron en toda la muestra, mediante fotografías por examinadores experimentados, los exudados en retina, los microaneurismas, los exudados algodonosos y las hemorragias puntiformes/extensas; el calibre vascular de la retina, es decir, el diámetro arteriolar y venular, se determinó semiautomáticamente en una submuestra (n = 2.973). Examinamos la relación entre vitamina D y daño microvascular en la retina utilizando modelos de regresión logística y lineal, ajustados por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular. Encontramos que personas con menores niveles de vitamina D presentaban mayor probabilidad de padecer retinopatía (Odds Ratio ajustada por desviación estandar -SD- de la disminución de vitamina D=1,30; IC95%=1,12-1,49). Además, niveles menores de vitamina D estaban relacionados con calibres venulares más amplios (diferencia de medias ajustada por SD de la disminución de vitamina D=1,35; IC95%=6,64-2,06). Esta asociación fue más intensa entre hombres (P para la interacción =0,023).

Niveles más bajos de vitamina D estaban relacionados con daño microvascular en la retina, sugiriendo que la relación con el riesgo cardiovascular podría, en parte, deberse a cambios en la microvasculatura.

11. Actividad dual antiplasmodial de la vitamina D3 y su análogo, 22-oxacalcitriol, por mecanismo directo e indirecto.

Yamamoto K, Iwagami M, Seki T, Kano S, Ota N, Ato M.

Parasitol Int. 2017; 66:89-99

Evidencias recientes sugieren que la 1 α ,25-dihidroxitamina D3 (calcitriol, VD3), la forma activa de la vitamina D (VD), puede inhibir la proliferación de microorganismos. En el presente estudio, llevamos a cabo experimentos in vitro y utilizamos modelos murinos para investigar la actividad antimalaria de la VD3 y de su análogo, 22-oxacalcitriol (22-OCT), que estaba diseñado para producir menos hipercalcemia que la VD3. Los tratamientos con VD3 y 22-OCT resolvieron de forma efectiva la infección por *Plasmodium chabaudi* (Pc) en ratones. Se observó una reducción de la parasitemia en la fase aguda de la enfermedad en presencia de VD3 y 22-OCT, seguida por un pico retrasado durante la fase crónica de la enfermedad. Se observó actividad anti-Pc en el receptor VD de ratones genéticamente modificados (KO). La VD3 y el 22-OCT también inhibieron completamente la proliferación de *P. falciparum* (Pf) in vitro en hematíes humanos. Los niveles plasmáticos de interferón (INF)- γ en ratones tratados con VD3 eran menores que los de animales tratados con suero, y la VD3 resolvió una infección por Pc en ratones INF- γ -KO, cuya supervivencia aumentó de forma importante. Estos datos sugieren que los efectos protectores de la VD3 se llevan a cabo a través de un mecanismo independiente del INF- γ . Las dosis efectivas antiplasmodium de VD3 y de 22-OCT provocaron una pérdida de peso corporal en los ratones. Esta pérdida de peso corporal ocurrió de forma concomitante con el desarrollo de hipercalcemia. El ácido zoledrónico atenuó parcialmente la hipercalcemia inducida por la VD3 y abolió los efectos antiparasitarios de la VD3. Este estudio pone de relieve un potencial papel terapéutico de la VD3 en el tratamiento de la malaria y muestra que la hipercalcemia es un excelente indicador de la actividad antiplasmodium de la VD3.

12. La progesterona potencia los efectos inhibitorios del calcitriol sobre la progresión del cáncer de endometrio, a través de la supresión del CYP24A1.

Bokhari AA, Lee LR, Raboteau D, Turbov J, Rodriguez IV, Pike JW, et al.

Oncotarget. 2016; 7:77576-77590.

Evaluamos la expresión de CYP24A1, una proteína que inactiva la vitamina D en los tejidos. La expresión de CYP24A1 estaba aumentada en fases avanzadas de los tumores endometriales, comparada con los tejidos normales. De forma similar, las células cancerosas endometriales expresaban elevados niveles de CYP24A1 que aumentaban la supervivencia de las células epiteliales endometriales. Se utilizó RT-PCR y Western Blott para valorar CYP24A1 mRNA y niveles de proteína en células cancerosas endometriales tras 8, 24, 72 y 120 horas de exposición a progesterona, progestin-derivados y calcitriol, cada uno de ellos solo o en combinación. Las progestinas inhibieron la expresión inducida por calcitriol de CYP24A1 y la unión de la variante CYP24SV mRNA a la proteína en las células cancerosas. Además, la actinomicina D, pero no la cicloheximida, impidió la unión CYP24A1 inducida por calcitriol. El siRNA producido por la expresión del CYP24A1, sensibilizó a las células cancerosas endometriales para la inhibición del crecimiento inducida por calcitriol. Estos datos sugieren que la sobreexpresión de CYP24A1 reduce los efectos antitumorales del calcitriol en células cancerosas y que las progestinas podrían ser beneficiosas para el mantenimiento del efecto antitumoral del calcitriol en el cáncer de endometrio.

13. El papel de la vitamina D y del VDR en la carcinogénesis: a través de la epidemiología y las ciencias básicas.

Bandera-Merchan B, Morcillo S, Martin-Nuñez G, Tinahones FJ, Macías-González M.

J Steroid Biochem Mol Biol. 2017; 167:203-218.

En las dos últimas décadas la investigación sobre vitamina D (VD) ha demostrado nuevas acciones extraóseas de esta pre-hormona, sugiriendo un papel protector sobre la aparición, progresión y pronóstico de nu-

merosas enfermedades crónicas, como la enfermedad cardiovascular, la diabetes o el cáncer. En referencia a la carcinogénesis, tanto la evidencia preclínica como la epidemiológica muestran acciones oncoprotectoras de la VD y su receptor, el VDR. Sin embargo, en fases avanzadas de las neoplasias el sistema VD (VDS) parece ser menos funcional, lo que parece deberse a una atenuación epigenética del sistema. En estudios experimentales preclínicos, la VD demuestra acciones oncoprotectoras a través de la modulación de la inflamación, la proliferación celular, la diferenciación celular, la angiogénesis, el potencial invasivo y metastásico, la apoptosis, la regulación de la expresión de miRNA y la modulación de la vía Hedgehog. Además, la evidencia epidemiológica apunta hacia un papel protector de la VD y del VDR en el cáncer colorrectal. Esta asociación es más controvertida en cáncer de mama, ovario y próstata, aunque con pocos efectos adversos. Sin embargo, deberíamos considerar otros factores a la hora de determinar los beneficios del aumento de las concentraciones séricas de VD. Muchas de las evidencias epidemiológicas no son concluyentes todavía y tendremos que esperar a nuevos y mejor diseñados ensayos clínicos en curso y a sus resultados para desentrañar el efecto real de la VD en la reducción del riesgo de cáncer y en su tratamiento. El objeto de esta revisión de la bibliografía es ofrecer una puesta al día del papel de la VD y del VDR en la aparición, progresión y pronóstico de todos los tipos de cáncer. Fomentamos el análisis de la bibliografía y sugerimos nuevas hipótesis y futuros cambios en el campo de investigación de la VD.

14. Manejo de la endocrinopatía: el efecto de los suplementos de vitamina D sobre el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática y metaanálisis.

Krul-Poel YH, Ter Wee MM, Lips P, Simsek S.

Eur J Endocrinol. 2017; 176:R1-R14.

OBJETIVO: Estudios epidemiológicos sugieren que los niveles de vitamina D desempeñan un papel en el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, los estudios de intervención ofrecen resultados inconsistentes. El objetivo de este estudio es revisar de forma sistemática los efectos de los suple-

mentos de vitamina D sobre el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2.

MÉTODOS: Revisión sistemática y metaanálisis. Llevamos a cabo una búsqueda de ensayos clínicos que examinaran los efectos de los suplementos de vitamina D sobre el control glucémico en pacientes con diabetes 2 en Medline, Embase y en la biblioteca Cochrane. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para obtener el conjunto de resultados de la suplementación con vitamina D sobre la HbA1c, glucemia basal y modelos de homeostasis de resistencia insulínica (HOMA-IR).

RESULTADOS: Se incluyeron en la revisión sistemática 23 ensayos clínicos, con un total de 1.797 pacientes con diabetes tipo 2. El cambio medio (+s.d.) en la 25-hidroxivitamina D sérica varió de $1,8 \pm 10,2$ nmol/L a $80,1 \pm 54,0$ nmol/L. 19 estudios incluían la HbA1c como variable de resultado. Combinando estos estudios, no se observaron cambios en la HbA1c en el grupo de intervención comparado con el grupo control. Un efecto significativo de los suplementos de vitamina D sobre la glucemia basal se observó en un subgrupo de estudios ($n = 4$) con una media basal de HbA1c $> 8\%$ (64 mmol/l) (diferencia estandarizada de medias: 0,36; IC95%: 0,12–0,61, $P=0,003$).

CONCLUSIONES: La evidencia actual no apoya los suplementos a corto plazo de vitamina D en una población heterogénea de diabéticos tipo 2. Sin embargo, en pacientes con mal control de su diabetes, se observa un efecto beneficioso de la vitamina D sobre la glucemia basal.

15. Valoración de la vitamina D: un cambio de panorama.

Herrmann M, Farrell CL, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N, Cavalier E.

Clin Chem Lab Med. 2017; 55:3-26.

En los últimos años se ha visto que la deficiencia de vitamina D está asociada tanto con un aumento de la incidencia como de la progresión de un amplio grupo de enfermedades, que incluyen osteoporosis, raquitismo, enfermedad cardiovascular, enfermedad autoinmune, esclerosis múltiple y cáncer. Consecuentemente, ha aumentado de forma importante la solicitud de valoración de la vitamina D. A pesar de los progresos en el análisis de los metabolitos de la vitamina D y del aumento de conocimientos sobre la fisiopatología de

la vitamina D, la valoración de la vitamina D es una cuestión todavía sin resolver. Las guías actuales recomiendan la determinación de 25-hidroxivitamina D (25-OHD) en sangre, como forma preferente. Sin embargo, numerosas evidencias señalan las limitaciones significativas de este test, incluyendo aspectos analíticos y de interpretación de resultados. Además, la relación entre 25-OHD y algunos índices clínicos, por ejemplo densidad mineral ósea y riesgo de fractura, son un poco débiles e inconsistentes entre diferentes etnias. Estudios recientes han investigado nuevos marcadores de estatus de la vitamina D, incluyendo la razón de metabolito de vitamina D (VMR) (razón entre 25-OHD y 24,25-dihidroxivitamina D), 25-OHD biodisponible [25-OHD no ligada a vitamina D unida a proteínas (DBP)], y 25-OHD libre [(25-OHD circulante no unida a DBP ni a albúmina (ALB)]. Estos parámetros pueden cambiar la forma en que valoraremos la vitamina D en el futuro. Aunque estos nuevos biomarcadores han aumentado nuestro conocimiento sobre el metabolismo de la vitamina D, algunas cuestiones no resueltas sobre su medición e interpretación de resultados limitan su utilización en la práctica diaria. Podemos esperar que algunas de estas cuestiones se superen en un futuro cercano y que puedan utilizarse de forma rutinaria (al menos en centros especializados). Además, estudios genéticos han revelado diversos polimorfismos en proteínas clave del metabolismo de la vitamina D, que afectan a la concentración de metabolitos de la vitamina D circulantes. Las proteínas afectadas incluyen DBP, 7-dehidrocolesterol sintasa y el receptor de vitamina D (VDR). En este artículo nos proponemos revisar los datos existentes sobre la bioquímica, fisiopatología y determinación de vitamina D. También proporcionaremos una visión de conjunto de los actuales y novedosos biomarcadores que valoran los niveles de vitamina D, con atención especial a aspectos metodológicos y su utilidad en la práctica clínica.

16. Caídas, fracturas y densidad ósea en enfermedad de Parkinson : un estudio transversal.

Tassorelli C, Berlangieri M, Buscone S, Bolla M, De Icco R, Baricich A, et al.

Int J Neurosci. 2017; 127:299-304.

OBJETIVO: Las evidencias sugieren que las caídas y las fracturas óseas asociadas son más frecuentes en pacientes con enfermedad de Parkinson (PD) que en la

población general. En este estudio transversal examinamos la clínica y las características bioquímicas que se encuentran relacionadas con las caídas, fracturas y salud ósea en un grupo de pacientes con PD.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron 42 pacientes con PD idiopática (de gravedad leve-moderada) con/sin caídas en el año anterior. Se les estudió sobre independencia funcional, equilibrio, temor a caerse, densidad mineral (densitometría por ultrasonidos) y niveles plasmáticos de vitamina D. El grupo control eran 21 personas sanas de similar edad y género.

RESULTADOS: Detectamos un mayor grado de osteoporosis en pacientes con PD comparados con los controles, más marcado en hombres que en mujeres (Z-score: H $-3,8 \pm 1,6$, M $-2,28 \pm 0,92$, $p = 0,0006$). Se encontró una correlación positiva entre grados de independencia y densidad ósea o niveles de vitamina D. 27 pacientes comunicaron caídas el año anterior. En éstos se presentaron 16 fracturas postraumáticas (59% de las caídas). Las mujeres sufren más caídas que los hombres (caídas: 20 M/7 H; no caídas 4 M/11 H, χ^2 test $p = 0,02$), aunque la producción de fracturas tras las caídas entre los que se caen no difiere por género (M 11/9, H 5/2, χ^2 test $p > 0,05$). Las personas que tras la caída sufrieron fracturas presentaron grados mayores de déficit motor.

CONCLUSIONES: Estos hallazgos confirman que las caídas y la osteoporosis son elementos importantes en la salud de personas con PD, ya en fases tempranas de la enfermedad.

17. Papeles de la 1,25(OH)2D3 y del receptor de vitamina D en la patogenia de la artritis reumatoide y del lupus eritematoso sistémico mediante la regulación de la activación de células T CD4+ y de la vía PKC δ /ERK.

He XJ, Ding Y, Xiang W, Dang XQ.
Cell Physiol Biochem. 2016; 40:743-756.

ANTECEDENTES/OBJETIVO: El estudio pretende aclarar los papeles de la 1,25(OH)2D3 y del receptor de vitamina D (VDR) en la patogenia de la artritis reu-

matoide (RA) y del lupus eritematoso sistémico (SLE) a través de la regulación de la activación de células T CD4+ y de la vía PKC δ /ERK.

MÉTODOS: Se seleccionaron desde enero de 2.013 hasta diciembre de 2.015 un total de 130 pacientes con SLE, 137 pacientes con RA y 130 controles sanos. Los niveles séricos de 1,25(OH)2D3 y la expresión mRNA del VDR se determinaron por ELISA y PCR por fluorescencia cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR). La centrifugación por gradiente de densidad se empleó para separar las células mononucleares sanguíneas (PBMCs). Las células T CD4+ se separaron mediante ordenación celular por activación magnética (MACS). Las células T CD4+ en fase de crecimiento logarítmico se recogieron y asignaron en 9 grupos: el grupo control normal, el grupo control negativo (NC) normal, el grupo VDR siRNA, el grupo control RA, el grupo RA NC, el grupo RA con sobre-expresión VDR, el grupo control SLE, el grupo SLE NC, y el grupo SLE con sobre-expresión VDR. Se determinó mediante RT-qPCR y Western Blott el mRNA y la expresión proteica del VDR, PKC δ , ERK1/2, CD11a, CD70 y CD40L. La secuenciación genómica con bisulfito se realizó para monitorizar el grado de metilación de CD11a, CD70 y CD40L.

RESULTADOS: El nivel sérico de 1,25(OH)2D3 y la expresión en sangre periférica del mRNA del VDR se encontraban disminuidos en pacientes SLE y en pacientes RA, comparados con controles sanos. Con el tratamiento para aumentar las concentraciones de 1,25(OH)2D3 la expresión de mRNA del VDR y los niveles de metilación de DNA de CD11a, CD70 y CD40L estaban disminuidos, mientras que la expresión de PKC δ , ERK1/2, CD11a, CD70 y CD40L estaba aumentada en SLE, RA y células normales CD4+T. Comparados con los grupos SLE control, RA control, SLE NC y RA NC, la expresión de PKC δ , ERK1/2, CD11a, CD70 y CD40L disminuyó pero los niveles de metilación de DNA de CD11a, CD70 y CD40L aumentaron en los grupos SLE con sobre-expresión VDR y RA con sobre-expresión VDR. Sin embargo, comparado con los grupos control normal y NC normal, la expresión de PKC δ , ERK1/2, CD11a, CD70 y CD40L aumentó, pero los niveles de metilación de DNA de CD11a, CD70 y CD40L disminuyeron en el grupo VDR siRNA.

CONCLUSIÓN: Nuestro estudio aporta evidencias de que la 1,25(OH)2D3 y el VDR podrían inhibir la activación de células T CD4+ y reprimir la respuesta inmune de SLE y RA a través de la inhibición de la vía PKC δ /ERK y promoviendo la metilación del DNA de CD11a, CD70 y CD40L.

18. Cambios en las concentraciones séricas del Factor de crecimiento fibroblástico 23 y de Klotho soluble en pacientes en hemodiálisis tras la paratiroidectomía total.

Liao SC, Moi SH, Chou FF, Yang CH, Chen JB.
Biomed Res Int. 2016;2016:6453803.

ANTECEDENTES: Examinamos los cambios en las concentraciones circulantes de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) y de Klotho en pacientes en hemodiálisis tras la paratiroidectomía (PTX).

MÉTODOS: Seleccionamos una cohorte de pacientes en hemodiálisis que sufrieron una PTX. Tras la intervención quirúrgica, los pacientes recibieron suplementos de calcio y/o análogo de vitamina D (calcitriol) para mantener el calcio sérico entre 7,0 y 8,0 mg/dl. Se registraron parámetros clínicos, incluyendo variables del metabolismo mineral óseo, previos a la PTX y 5 y 90 días después. Se midieron paralelamente los niveles de FGF23 y α -Klotho. La relación entre FGF23 y parámetros clínicos se analizó mediante una regresión lineal simple.

RESULTADOS: Se incluyeron en el estudio 46 participantes (33 mujeres y 13 hombres). Su media de edad era de 56,49 años. Las concentraciones de FGF23 y de α -Klotho aumentaron a los 5 y 90 días tras la PTX, comparadas con las basales ($p < 0,05$). Las concentraciones séricas de FGF23 se correlacionaron negativamente con las concentraciones séricas de calcio pre-PTX (Beta -0,31; R(2) 0,0949; $p = 0,040$), a los 5 días post-PTX (Beta -0,31; R(2) 0,0982; $p = 0,036$), y a los 90 días post-PTX (Beta -0,39; R(2) 0,1528; $p = 0,008$).

CONCLUSIONES: No se encontraron cambios en las concentraciones séricas de FGF23 y Klotho tras la PTX en pacientes en hemodiálisis que recibieron postoperatoriamente suplementos de calcio y/o análogo de vitamina D. Las concentraciones séricas de FGF23 pre-PTX y a los 5 y 90 días tras la PTX se relacionaron inversamente con las concentraciones séricas de calcio.

19. Vitamina D y consecuencias en adultos críticos. Una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios.

Putzu A, Belletti A, Cassina T, Clivio S, Monti G, Zangrillo A, et al.
J Crit Care. 2017; 38:109-114.

PROPUESTA: Los bajos niveles sanguíneos de vitamina D se han asociado con mortalidad elevada en pacientes críticos. Es controvertida la suplementación con vitamina D en estos pacientes. El objetivo de este metaanálisis fue valorar si la administración de vitamina D reduce la mortalidad en pacientes críticos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se buscó en bases de datos on line hasta el 1 de septiembre de 2016 ensayos clínicos aleatorios que utilizaran vitamina D en enfermos críticos adultos. El objetivo principal de los ensayos fue mortalidad, con un bajo riesgo de sesgos. Los objetivos de estudio secundarios fueron estancia hospitalaria, estancia en UVI, duración de la ventilación mecánica y efectos adversos.

RESULTADOS: 7 estudios publicados entre 2011 y 2016, con un total de 716 pacientes, se incluyeron en el análisis. La administración de vitamina D se asoció con una menor mortalidad, comparada con placebo [101/320 (32%) en el grupo de vitamina D vs 123/307 (40%) en el grupo placebo; odds ratio, 0,70 IC95% 0,50 a 0,98; $P = 0,04$; $I(2) = 0\%$]. No se encontraron diferencias en los objetivos secundarios de estudio ni en efectos secundarios.

CONCLUSIONES: En pacientes críticos, la administración de vitamina D puede estar asociada con una disminución de la mortalidad sin efectos secundarios significativos. Amplios estudios multicéntricos deberían confirmar estos hallazgos.

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 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), 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, 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-hidroxicálisis va a activarse por la paratormona, 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 u/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-desihidrocolesterol, 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 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 antianginosa, 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 ingesta materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalcemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos cardíacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progrese se puede producir anorexia. **Trastornos hepatobilíarios:** 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: riorrea, 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, hipofosfatemia 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: riorrea, 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 hemodilísis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. **Mecanismo de acción.** La vitamina D tiene dos formas principales: D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalciferol). La vitamina D₃ se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D₃ debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxicálisis: 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 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. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14, 48940 Leioa (Bizkaia). **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 Euros (PVP IVA).

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

NUEVA y ÚNICA
presentación de
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

Calcifediol 250
250HD₃ CALCIDIOL CALCI
Calcifediol **Calcifediol**
Calcifediol CALCIDIOL 250HD₃
250HD₃ 250HD₃
CALCIDIOL Ca
Calcifediol CALCI
250HD₃ CALCI
Calcifediol C
diol 25
ID₃ CALCIDIOL
CALCIDIOL 250
D₃ Calcifediol
CALCIDIOL 250HD₃ Calcifediol
Calcifediol 250HD₃ Calcifediol
CALCIFEDIOL CALCIDIOL

35 años

DE EXPERIENCIA
EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE LA
HIPOVITAMINOSIS D

La vitamina D siempre

RENTABILIDAD

53% AHORRO*

FINANCIADO POR EL SNS



Cada cápsula contiene 16.000 UI (0,266 mg)



10 cápsulas blandas

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