

Dr. Arturo Pretel Pretel

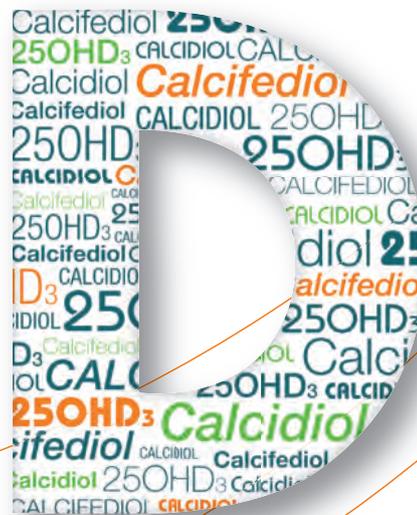
Médico de Familia
Consultorio médico Alameda de Osuna, Madrid



Recomendaciones en la práctica clínica

Déficit de VITAMINA D

en Atención Primaria



Coordinador

Dr. Esteban Jódar Gimeno

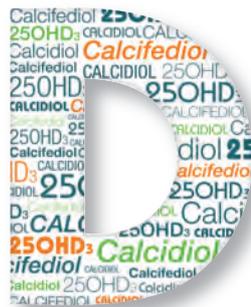


2017 • MEDICAL & MARKETING COMMUNICATIONS
C/ Riaño, 1. 7º C • 28042 Madrid

DEPÓSITO LEGAL: M-23525-2017 • ISBN: 978-84-697-4970-8

Publicación financiada por FAES FARMA • Fecha de elaboración del material. Julio 2017

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



Déficit de VITAMINA D

en Atención Primaria

Dr. Arturo Pretel Pretel

Médico de Familia

Consultorio Médico Alameda de Osuna. Madrid

INTRODUCCIÓN

La vitamina D desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo del calcio y el fósforo y, por lo tanto, en la salud ósea⁽¹⁾. Esta vitamina tiene dos orígenes; exógeno, por aportes de la dieta, y endógeno, por síntesis cutánea tras la exposición a la radiación ultravioleta B que contiene la luz solar. De esta forma, entendemos que el déficit de vitamina D puede ser de origen intrínseco, debido a alteraciones de su absorción o metabolismo, o extrínseco, por falta de exposición solar o de aporte. En España, la principal fuente de vitamina D es endógena (por síntesis cutánea) y, aproximadamente, un 10 % puede obtenerse por la dieta en forma de colecalfiferol (vitamina D₃) o ergocalciferol (vitamina D₂), los cuales por metabolismo hepático y renal serán transformados a su forma activa.

La vitamina D, junto con el calcio, son los nutrientes que más se vinculan con la salud ósea y la prevención de fracturas en personas adultas. Se ha demostrado que los suplementos de estos nutrientes mejoran la salud ósea en mujeres posmenopáusicas y, fundamentalmente, en las internadas en residencias⁽²⁻⁴⁾.

La deficiencia severa y prolongada de vitamina D puede causar enfermedades de mineralización ósea, como raquitismo en niños y osteomalacia en adultos, pero hoy en día no son enfermedades frecuentes en nuestro medio. Sin embargo, la deficiencia subclínica de vitamina D se produce incluso en los países desarrollados y se asocia con osteoporosis, con el consiguiente aumento del riesgo de fracturas.

Por ello, el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de vitamina D es importante para la salud musculoesquelética.

Aunque las recomendaciones actuales para el aporte de vitamina D se basan en la salud ósea, se ha descrito también que la vitamina D puede tener un papel en otros campos de la salud, como la reducción del riesgo de cánceres, enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedades infecciosas y enfermedades autoinmunes.

La ingesta inadecuada, la disminución de la absorción y la exposición limitada a los rayos UVB pueden disminuir las concentraciones de vitamina D en sangre, pero el umbral exacto que define la deficiencia de vitamina D no está bien establecido. Muchos estudios han evaluado la asociación entre los niveles de esta vitamina y los efectos sobre la salud, tales como fracturas, caídas, cáncer, ECV, muerte, limitaciones funcionales, diabetes y depresión, pero los resultados no están claros, pues estos resultados han variado dependiendo del punto de corte utilizado para definir la deficiencia, la población y el entorno⁽⁵⁻⁷⁾.

En general, los estudios han sugerido una disminución del riesgo de cáncer colorrectal con mayores niveles de vitamina D y una relación inversa con la mortalidad. Los estudios sobre el riesgo de fracturas, caídas y ECV han sido menos consistentes; las poblaciones blancas mostraron un mayor riesgo de fracturas y ECV, y las poblaciones institucionalizadas mostraron un mayor riesgo de caídas. Pocos estudios han evaluado asociaciones con diabetes o depresión, pero estos generalmente han sugerido un mayor riesgo con concentraciones bajas de 25(OH)D (25-hidroxitamina D)⁽⁵⁻⁷⁾.

Fuentes

Cuando la piel se expone regularmente a la luz solar, la producción cutánea es, cuantitativamente, una fuente más importante de vitamina D que la dieta⁽¹³⁾. El suministro dietético de vitamina D se vuelve esencial si la síntesis cutánea es insuficiente, generalmente causada por la exposición solar limitada durante el verano y la falta de luz solar UVB durante el invierno.

Síntesis cutánea

Este sistema es sumamente eficiente, y se estima que la exposición de los brazos y la cara es equivalente a la ingestión de 200 UI de vitamina D por día⁽¹⁴⁾. Aunque la duración de la exposición al sol necesaria para obtener esta equivalencia es difícil de predecir, pues varía según tipo de piel, latitud, estación del año y hora del día⁽¹⁵⁾, se ha sugerido que la exposición de 5-30 minutos, dos veces a la semana, podría producir niveles adecuados de vitamina D en individuos de raza blanca⁽¹⁶⁾.

La eficacia de la síntesis cutánea de vitamina D puede ser menor en las personas con pigmentación cutánea más oscura⁽¹⁷⁾ y en las personas mayores⁽¹⁸⁾, pero la evidencia es limitada. En ningún caso la exposición prolongada a la luz solar podría producir niveles tóxicos de vitamina D.

Fuentes dietéticas

Los alimentos que contienen cantidades significativas de vitamina D son en su mayoría de origen animal y contienen vitamina D₃; principalmente se trata de yema de huevo (504 UI por 100 g) y pescados grasos (200-640 UI por 100 g) como el salmón, la caballa, el arenque y las sardinas⁽¹⁹⁾.

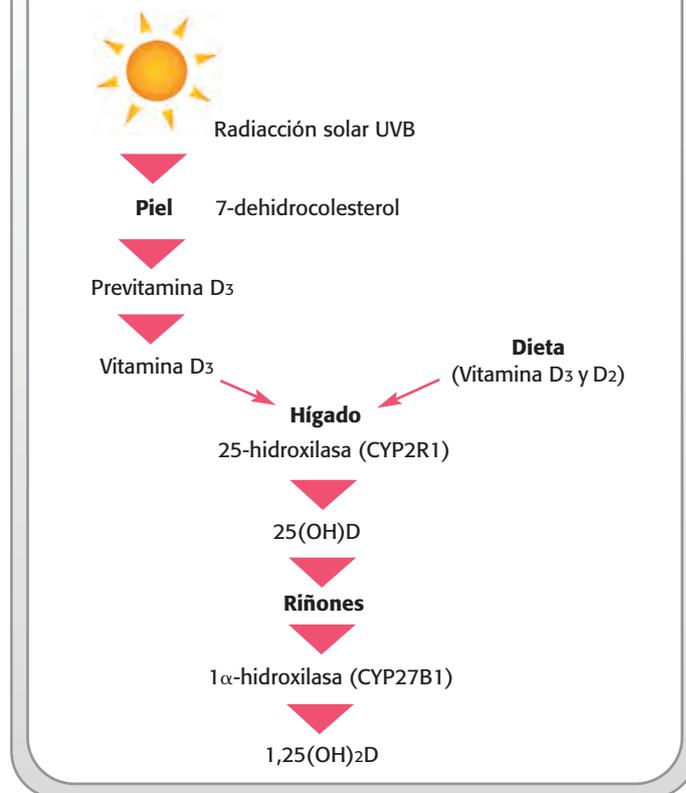
La legislación de la Unión Europea (UE) (Directiva 2006/141/CE) estipula la fortificación de vitamina D para fórmulas para lactantes (40-100 UI por 100 kcal) y fórmulas de continuación (40-120 UI por 100 kcal). Otros alimentos suplementados suelen ser la leche, cereales para el desayuno, yogures, margarinas, quesos...

Metabolismo

En la superficie cutánea está presente el 7-dihidrocolesterol (7-DHC), que al entrar en contacto con la radiación UVB, se transforma en precolecalciferol (previtamina D₃), y este convertido a colecalciferol (vitamina D₃), que se almacena en la grasa corporal.

Esta vitamina entra en la circulación y es hidroxilada en dos ocasiones; primero en el hígado, produciendo calcidiol o calcifediol, 25(OH)D, que es la forma de vitamina D más abundante en sangre. Y en segundo lugar, el calcifediol es hidroxilado en el riñón a la forma más activa, el calcitriol (1,25-dihidroxit vitamina D) (FIGURA 1).

Figura 1 Metabolismo de la vitamina D



Niveles adecuados

La concentración idónea de vitamina D en el suero para un estado normal de salud no ha sido establecida estrictamente para la población general. Según algunos investigadores, para la mayoría de los individuos las concentraciones correctas están por encima de 20 ng/ml (50 nmol/l), pero otros sugieren que solo es a partir de 30 ng/ml (75 nmol/l) cuando se disminuye el riesgo de fracturas⁽²⁰⁾.

Requisitos fisiológicos por etapas de vida

- **Infancia:** la vitamina D se requiere durante la primera infancia (<3 años) para satisfacer las demandas del desarrollo esquelético. La deficiencia prolongada de vitamina D durante este periodo conduce a un fallo de la calcificación de las placas de crecimiento de los huesos largos, lo que puede resultar en raquitismo en niños y/o osteomalacia en adolescentes con cartílagos de crecimiento cerrados⁽²¹⁾.
- **Niños y adolescentes:** la adolescencia es un período de desarrollo crítico para la salud ósea cuando hay un crecimiento rápido. La insuficiencia de vitamina D durante este tiempo podría afectar a la densidad mineral ósea y llevar a adolescentes a no alcanzar su máximo potencial en el pico de masa ósea.
- **Adultos:** en adultos, la vitamina D se requiere para mantener el hueso sano.

Factores de riesgo de déficit de vitamina D

Los factores de riesgo comúnmente conocidos para los niveles bajos de vitamina D son la disminución de la ingesta, poca absorción o síntesis debido a la disminución de la exposición al sol o a una pigmentación de la piel más oscura, edad avanzada, enfermedad inflamatoria intestinal, condiciones malabsortivas o antecedentes de derivación gástrica, vivir institucionalizado, uso de ropa rutinario que evita la exposición del sol de la mayor parte del cuerpo, y vivir en altas latitudes⁽⁸⁾.

La obesidad y la pigmentación más oscura de la piel también pueden estar asociadas con bajas concentraciones en suero de vitamina D total, pero no está claro si estos factores que causan mayor deficiencia de vitamina D a su vez provocan algún resultado clínico negativo. Es decir, la obesidad causa un mayor sequestro de vitamina D en el tejido adiposo, sin embargo, esta vitamina D sigue estando biodisponible^(9,10), y no está claro si esto asociaría resultados clínicos adversos⁽¹¹⁾. El aumento de la pigmentación de la piel reduce la capacidad de esta para producir vitamina D en respuesta a la exposición UVB, y las tasas de déficit de vitamina D son de 2-9 veces más altas en los afroamericanos que en los caucásicos⁽⁹⁾, pero, sin embargo, el riesgo de fracturas en afroamericanos es la mitad que en caucásicos⁽¹²⁾. Algunas pruebas sugieren que la edad avanzada y el sexo femenino también pueden estar asociados con un mayor riesgo de carencia de vitamina D; aun así, estos datos son inconsistentes⁽⁹⁾.

VITAMINA D Y ENFERMEDADES

La deficiencia de vitamina D se ha asociado a muchas enfermedades crónicas, como algunos tipos de cáncer^(22,23), depresión, deterioro cognitivo⁽²⁴⁾, infecciones, enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple⁽²⁵⁾, y EVC⁽²⁶⁾, aunque hay autores que consideran que estas relaciones pueden ser explicadas por que los individuos con niveles menores de vitamina D son aquellos que se exponen menos al sol, ya que son ancianos, obesos o más frágiles, y por tanto con más comorbilidades y mayores riesgos⁽²⁷⁾. Actualmente hay abierto un intenso debate; mientras por un lado hay estudios observacionales y epidemiológicos que demuestran estas asociaciones, los ensayos clínicos controlados realizados hasta el momento no demuestran el efecto terapéutico de los suplementos de vitamina D, presentando conclusiones contradictorias o poco concluyentes⁽²⁸⁻³⁰⁾.

El USPSTF (*United States Preventive Services Task Force*) realizó una revisión sobre la detección y el tratamiento temprano de la deficiencia de vitamina D. Se centró en población adulta, predominantemente mujeres de 18 años o mayores, no embarazadas y que no presentaban signos clínicos de deficiencia de vitamina D, con observación en entornos de Atención Primaria. Se excluyeron poblaciones con ciertas afecciones, tales como enfermedades óseas, endocrinas o autoinmunes⁽¹⁰⁾. Se proporcionó vitamina D a los pacientes en dosis de 400 a 4.800 UI/día, y el

seguimiento varió de 2 meses a 7 años. Tres de los estudios incluidos, llevados a cabo en Europa, informaron resultados que sugieren un beneficio en la mortalidad en los pacientes mayores institucionalizados que fueron tratados de su deficiencia de vitamina D. Cinco estudios evaluaron el efecto del tratamiento de la deficiencia de vitamina D en el riesgo de fracturas, y ninguno encontró un beneficio en el riesgo de fractura^(9,10). Pocos estudios evaluaron el efecto del tratamiento de la deficiencia de vitamina D en el riesgo de cáncer o diabetes, pero generalmente no demostraron asociación^(9,10).

Vitamina D y salud musculoesquelética

- **Prevención de fracturas:** los datos sobre la suplementación con vitamina D y la prevención de fracturas en adultos de ≥ 50 años sugieren que es eficaz para reducir el riesgo de fracturas, pero es mayor cuando se asocia vitamina D con calcio.
- **Fuerza y función muscular:** en adultos mayores de 50 años, la evidencia sugiere un efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D sobre la fuerza y función muscular con las concentraciones medias (entre <10 ng/ml y 26,4 ng/ml).
- **Caídas:** la evidencia sugiere un efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D en la reducción del riesgo de caídas en adultos ≥ 50 años con concentraciones séricas medias de vitamina D comprendidas entre <10 ng/ml y alrededor de 32 ng/ml.

Vitamina D y salud no musculoesquelética

- **Riesgo cardiovascular:** los datos de estudios de cohortes demográficas indican un efecto protector de la concentración sérica de vitamina D en el riesgo de ECV. En diversos estudios se han relacionado los bajos niveles de vitamina D con aterosclerosis e hipertensión arterial^(31,32).
- **Diabetes tipo 2:** los niveles de vitamina D son menores en individuos con diabetes tipo 2, pero el motivo de esta relación es desconocida y, además, los estudios de intervención existentes no muestran grandes cambios en la suplementación de vitamina D en estos pacientes.
- **Obesidad:** en casi todos los estudios, la obesidad se asocia con bajas concentraciones de 25(OH)D, aunque los ensayos clínicos de tratamiento con vitamina D no han demostrado hasta ahora un beneficio claro en la reducción de la obesidad.
- **Deterioro cognitivo:** los datos sugieren una asociación entre la concentración baja de vitamina D y la mala función cognitiva, pero esto podría deberse a que los cambios en la cognición y la depresión pueden alterar la dieta y el comportamiento, de tal forma que reduciría la vitamina D. Según un estudio⁽³³⁾ los pacientes adultos mayores con deficiencia grave de vitamina D (<25 nmol/l) o leve-moderada (25-50 nmol/l), tienen un riesgo mayor que la población con niveles normales de vitamina D (>50 nmol/l) de desarrollar con mayor rapidez la aparición de demencia de cualquier causa (riesgos 2,25 y 1,53 veces respectivamente).

- **Cáncer:** el déficit de vitamina D favorece el cáncer de colon. También se ha encontrado relación entre los niveles de vitamina D y cáncer de mama, próstata y de piel no melanoma.
- **Mortalidad en el anciano:** los resultados de un metanálisis que reunía a más de 90.000 personas mayores de 70 años, en su mayoría mujeres, con suplementos de vitamina D durante una media de 2 años, concluyen que estos suplementos reducen significativamente la mortalidad en estas mujeres, principalmente en las internadas en residencias y las de mayor edad.

RECOMENDACIONES PARA POBLACIÓN ADULTA ESPAÑOLA

Con el fin de proteger la salud musculoesquelética, se recomienda que la concentración sérica de 25(OH)D de todos los individuos debe mantenerse entre 20-30 nmol/l en cualquier momento del año.

Se recomienda suplementar 400 UI/día de vitamina D para la población, que es la cantidad promedio que se necesita para mantener una concentración sérica de 25(OH)D ≥ 25 nmol/l cuando la exposición al sol UVB es mínima (invierno).

Determinar la necesidad de suplementos

En primer lugar, el uso de suplementos no debe abordarse sin considerar la posibilidad de una situación de malnutrición/malabsorción, que habría de resolverse con ajustes dietéticos globales.

Una vez descartado, nos informaremos sobre el consumo de lácteos, pescados grasos, crustáceos, mariscos y cereales reforzados, así como sobre aspectos no nutricionales como lugar de residencia, fototipo cutáneo y hábitos personales (sedentarismo, actividades al aire libre). Solo así podremos valorar la necesidad de aportes de vitamina D de nuestro paciente.

En caso de detectar una deficiencia franca (<10 ng/ml), se completará el estudio solicitando: fósforo, calcio, electrolitos, urea, creatinina, niveles plasmáticos de 1,25-dihidrocolecalciferol (solo en personas que se sospeche déficit de 1-alfa-hidroxilasa), fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea (PTH) y anticuerpos transglutaminasa (para descartar enfermedad celíaca). Si además hay dolor óseo, se solicitarán radiografías de la zona referida⁽³¹⁾.

Se debe tener en cuenta la estación del año en la que hagamos la medición; en España los niveles anuales más bajos se dan a principios de la primavera (abril-mayo) y los más altos a principios de otoño (septiembre-octubre).

Necesidad de vitamina D como suplemento nutricional

La suficiencia de vitamina D se detecta al medir la concentración de 25(OH)D en plasma. La **TABLA 1** muestra los niveles de vitamina D para determinar el estatus de un individuo⁽³⁴⁻³⁶⁾.

No se recomienda realizar un **cribado poblacional de niveles de vitamina D** en personas no sintomáticas o sin factores de riesgo. Por el contrario, sí es **aconsejable en los siguientes casos:**

- Escasa o nulas actividades al aire libre (institucionalizados, hospitalizados durante largo tiempo).
 - Escasa o nula exposición solar (mujeres con ropa larga por razones culturales o religiosas, invierno...).
 - Ancianos con riesgo de caídas.
 - Ancianos con historial de fracturas con traumatismos de bajo impacto.
 - Síndromes malabsortivos (enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía bariátrica...).
 - Personas de piel oscura.
 - Personas obesas.
 - Trastornos óseos (osteomalacia, osteoporosis).
 - Enfermedad renal crónica.
 - Insuficiencia hepática.
 - Tratamiento con medicación que interaccione (**TABLA 2**).
 - Mujeres embarazadas o en lactancia.
 - Trastornos granulomatosos (sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, etc.).
 - Uno o más de los siguientes hallazgos clínicos:
 - » Dolor o debilidad ósea de inicio brusco, generalizado o localizado, especialmente en la espalda inferior o caderas.
 - » Debilidad de musculatura proximal (se puede manifestar como dificultad para incorporarse de la silla).
 - » Hinchazón, sensibilidad y enrojecimiento en sitios de pseudofracturas.
- Los suplementos de vitamina D no han demostrado de forma consistente la relevancia clínica o modificación de la situación de riesgo basal en:
- Población no deficitaria⁽³⁷⁾.
 - Con suplementos con distintos tipos de vitamina D o diferentes esquemas posológicos de la misma⁽³⁶⁾.
 - Con dosis superiores a las ingestas que se consideran nutricionalmente recomendables⁽³⁸⁾.

Tabla 1 Niveles de vitamina D y manifestaciones

Estado	25(OH)D	Manifestación
Déficit	<25 nmol/l (<10 ng/ml)	Raquitismo, osteomalacia
Subóptimo	25-50 nmol/l (10-20 ng/ml)	Asociado con riesgo de enfermedad ósea y baja absorción de calcio
Adecuado/Subóptimo (*)	50-75 nmol/l (20-30 ng/ml)	Posible asociación con riesgo de enfermedades crónicas, inmunológicas, etc.
Óptimo	75-100 nmol/l (30-40 ng/ml)	—
Óptimo/No recomendado (**)	100-125 nmol/l (40-50 ng/ml)	Posible relación con algunos cánceres (próstata)
No recomendado	>125 nmol/l (50 ng/ml)	Posible relación con aumento de fracturas
Exceso	>240 nmol/l (>96 ng/ml)	Hipercalcemia, confusión, poliuria, polidipsia, debilidad renal, fallo renal

25(OH)D: concentración plasmática de 25-hidroxicalciferol

(*) Adecuado según criterio del Institute of Medicine (IOM), subóptimo según criterio de Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada, US Endocrine Society, UK National Osteoporosis Society

(**) No recomendado según criterio de IOM, óptimo según criterio de Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada, US Endocrine Society, UK National Osteoporosis Society

La línea más gruesa indica el estrato de mayor acuerdo

Necesidades de suplementos en España

Es sabido que en España la ingesta media de vitamina D es inadecuada en todos los grupos de edad, tanto en mujeres como en hombres (ENIDE, 2011), y que incluso la ingesta es menor de lo recomendado en personas de mayor edad⁽³⁹⁾. La desnutrición en población anciana es un problema de magnitud considerable, y que repercute en diversos problemas de salud, como las fracturas de cadera⁽⁴⁰⁾. En estudios españoles es elevada la prevalencia de concentraciones plasmáticas muy bajas de vitamina D⁽³⁶⁾. La población española de mujeres mayores de 65 años con niveles de insuficiencia (<50 nmol/l o 20 ng/ml) es de un 44 % entre las no tratadas por osteoporosis, y cerca del 30 % de aquellas que sí están siendo tratadas⁽⁴¹⁾.

TRATAMIENTO (FIGURA 2)

Insuficiencia/deficiencia y uso de suplementos

Las recomendaciones de ingesta nutricional se han basado en estimaciones del consumo mediante encuestas o estudios, considerándose para la vitamina D una nula exposición solar (TABLA 3).

- La exposición solar es la principal fuente de vitamina D y sin riesgo de intoxicación, recomendándose una exposición de unos 15 minutos al día en los meses de verano, aunque la exposición al sol para prevenir la deficiencia de vitamina D generalmente no se recomienda por el riesgo de cáncer de piel.
- En pacientes con poca exposición solar (hospitalizados, residencias de tercera edad...), toma de fármacos antirresortivos y caídas frecuentes, aun sin conocimiento de sus niveles de vitamina D, se recomienda:
 - » <70 años: 600 UI, un mínimo de 12 meses.
 - » ≥70 años: 800 UI, un mínimo de 12 meses.
- En pacientes con niveles de vitamina D conocidos:
 - » Nivel <25 nmol/l (<10 ng/ml):
 - Dosis de choque aportando un global de 300.000-400.000 UI en un periodo de 6-12 semanas.
 - Mantenimiento con dosis de 600-2.000 UI diarias, o, si resulta más conveniente, dosis acumuladas equivalentes semanales o mensuales.
 - » Nivel 25-50 nmol/l (10-20 ng/ml): 600-2.000 UI diarias, o, si resulta más conveniente, dosis acumuladas equivalentes semanales o mensuales.
 - » Nivel 50-75 nmol/l (20-30 ng/ml): valorar 400-2.000 UI diarios y/o refuerzo de estilos de vida.

Tabla 2

Factores relacionados con la necesidad individual de calcio y vitamina D y/o con la efectividad del aprovechamiento de suplementos

Factores	Calcio	Vitamina D
Factores individuales	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo • Edad • Ejercicio físico • Raza • Situación hormonal estrogénica (mujeres) • Estatus de vitamina D 	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo • Edad • Actividades en el exterior • Exposición solar • Raza • Pigmentación cutánea • Cantidad de piel irradiada • Cobertura de vestimenta • Uso de protectores solares • Índice de masa corporal • Estatus tabáquico
Factores ambientales	—	<ul style="list-style-type: none"> • Contaminación atmosférica • Latitud geográfica • Estacionalidad: invierno (-)/verano (+)
Factores dietéticos	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis por toma (inversamente proporcional) • Intolerancia a la lactosa • Contenido de sodio, fitatos, oxalatos, taninos (-) • Fibra dietética (-) • Exceso de fósforo (-) • Exceso de magnesio (-) • Consumo de bebidas carbonatadas (-) • Ingesta de proteínas animales (-) • Entorno ácido gastrointestinal (+) • Lactosa (+) 	<ul style="list-style-type: none"> • Contenido en grasa de la comida • Intolerancia a la lactosa
Alteraciones orgánicas	<ul style="list-style-type: none"> • Aclorhidria • Alteraciones paratiroideas • Diarrea 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones gastrointestinales: enfermedad celíaca, obstrucción biliar o pancreatitis, enfermedad de Chron, <i>by-pass</i> gástrico • Insuficiencia hepática • Insuficiencia renal • Alteraciones paratiroideas • Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis, tuberculosis, etc. • Quemaduras extensas
Medicamentos que interactúan	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos con alto contenido en sodio como efervescentes • IBP (-) • Tiazidas (+) • Diuréticos ahorradores de potasio (+) • Diuréticos de asa (-) • Bisfosfonatos (-) • Antibióticos • Glucocorticoides (-) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antirretrovirales (-) • Anticonvulsivantes (-) • Glucocorticoides (-) • Supresores ováricos –GnRH y otros– (-) • Secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol) (-) • Inhibidores de lipasa (orlistat) (-) • Rifampicina, isoniazida (-)

(+): Aumenta absorción o inhibe eliminación o favorece biodisponibilidad

(-): Disminuye absorción, aumenta eliminación o contribuye a baja biodisponibilidad

Tabla 3 Ingesta dietética de referencia de vitamina D

IDR*	Calcio		Vitamina D**	
	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones
Edad				
14-19 años	1.000 mg	1.000 mg	5 mcg (200 UI)	5 mcg (200 UI)
20-29 años	900 mg	900 mg		
30-39 años				
40-49 años				
50-59 años	1.000 mg	1.000 mg	7,5 mcg (300 UI)	7,5 mcg (300 UI)
60-69 años			10 mcg (400 UI)	10 mcg (400 UI)
>70 años			10 mcg (400 UI)	10 mcg (400 UI)
Embarazo	1.000 mg	—	10 mcg (400 UI)	—
Lactancia	1.200 mg	—	—	—

*IDR: ingestas dietéticas de referencia (valores de referencia de nutrientes para una población que debe contener una dieta para prevenir en un grupo de población las enfermedades deficitarias, reducir las enfermedades crónicas y conseguir una salud óptima, aprovechando el potencial máximo de cada nutriente. Se considera equivalente a la RDA definidos en USA (Aportes Dietéticos Recomendados)

**Da por supuesto nula exposición solar

SEGUIMIENTO

- Controlar a los 6 meses desde el inicio del tratamiento la corrección de niveles.
- Medir el calcio plasmático y en orina periódicamente si se están aportando dosis altas de vitamina D.
- Valorar e insistir periódicamente en las modificaciones dietéticas y de estilos de vida.

Población de riesgo

Mujeres posmenopáusicas

Se aconseja que se utilicen suplementos si existe una situación carencial detectada analíticamente. En el caso de padecer osteoporosis, además habrá que monitorizar los niveles de vitamina D^(36,38).

Personas de piel oscura, obesidad

Estas personas se presupone que tienen mayor riesgo de tener niveles bajos, aunque es incierto si tal peculiaridad puede tener

repercusiones clínicas. En obesos podrían ser necesarias dosis de hasta 3 o 4 veces superiores a las normales⁽³⁸⁾.

Ancianos (mujeres y hombres >70 años)

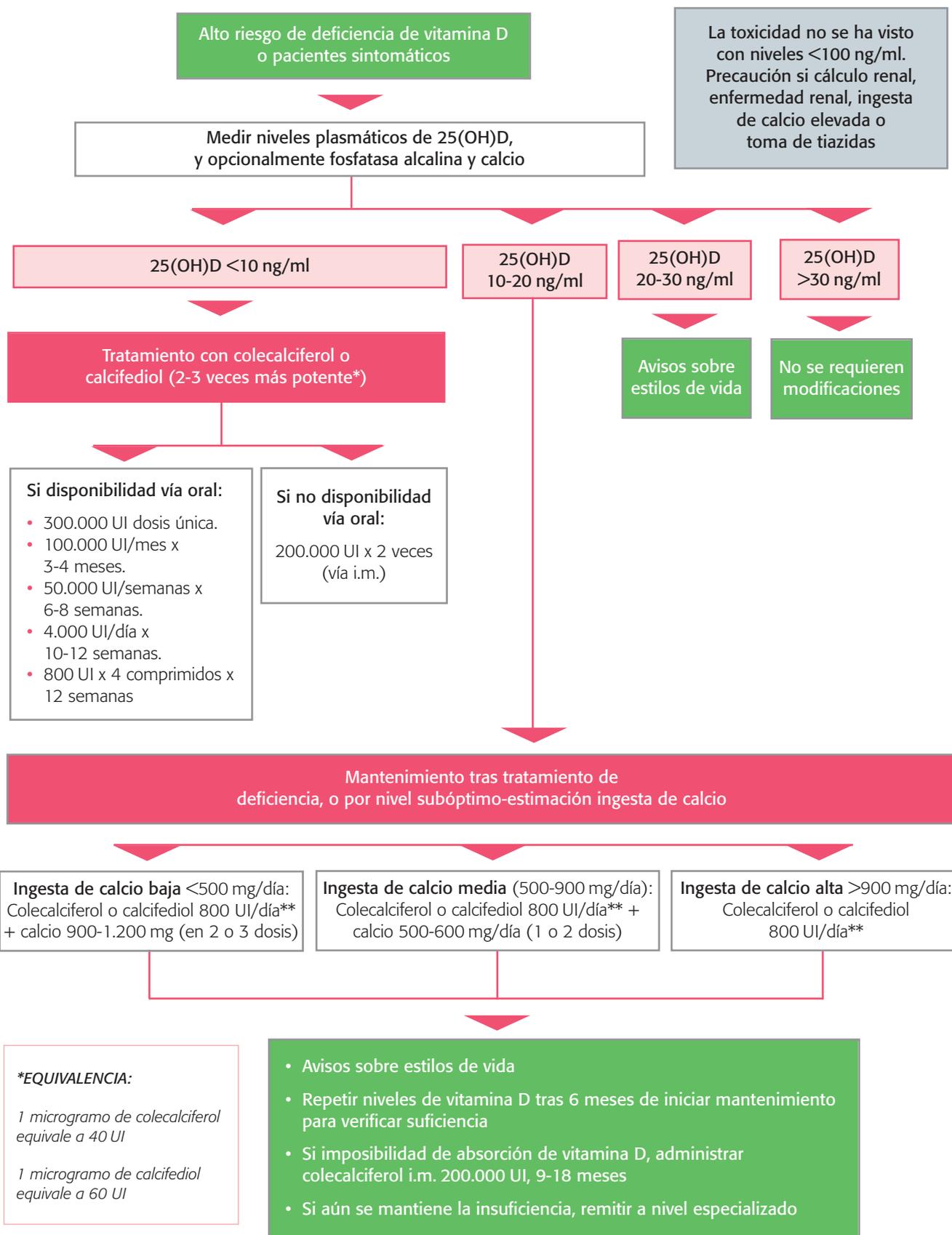
Es aconsejable que en las personas inactivas y con escasa exposición solar se inicien suplementos de vitamina D a dosis de 800-2.000 UI al día sin necesidad de valorar niveles, a no ser que se sospeche deficiencia importante, y en el caso de disponer de ellos se intente alcanzar los 75 ng/ml^(36,38,42).

Criterios de derivación

Sería necesario considerar la derivación para establecer la necesidad, dosis y tipo de suplementos en el caso de:

- Síndromes malabsortivos (enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía bariátrica, enteritis posradiación...).
- Enfermedades de las glándulas paratiroides.
- Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis...).
- Enfermedad renal crónica grado 3 o 4.

Figura 2 Algoritmo de tratamiento



**Si >70 años o riesgo de fracturas o caídas, resto 400-600 UI, se pueden administrar dosis acumuladas

Adaptado de: Taylor J, 2014; Deutze D, 2013

Anamnesis

- Mujer de 68 años de edad que presenta los siguientes **antecedentes médicos de interés**: sin hábitos tóxicos ni alergias medicamentosas conocidas; hipertensión arterial en tratamiento farmacológico; insuficiencia vascular periférica grave; tromboembolismo pulmonar en año 2008, por lo que recibe anticoagulación oral; colecistectomizada; portadora de una prótesis de la rodilla izquierda por gonartrosis. Menarquia a los 13 años, menopausia a los 53 años, habiendo tenido 4 embarazos sin ninguna complicación.
- Refiere ingesta insuficiente de lácteos al día y escasa actividad física. No recuerda toma prolongada de corticoides ni de anticomieles.
- No tiene antecedentes familiares de **fractura ósea de origen osteoporótico**, pero sí refiere antecedentes personales; en el año 2010 la paciente acudió a Urgencias tras sufrir una caída accidental con dolor y deformidad de la muñeca derecha, con diagnóstico de fractura de radio distal, y fue tratada de forma conservadora con buena evolución.

En enero de 2011 se produjo una nueva caída, también de bajo impacto, y la paciente acudió a Urgencias en esta ocasión con dolor y deformidad en muñeca izquierda, cuando la radiografía mostró una fractura de Colles, tratada de nuevo de forma conservadora.

- Como **tratamiento habitual** toma amlodipino 10 mg/día, acenocumarol, metamizol y paracetamol según precise.
- Acude a consultas de Atención Primaria refiriendo cuadro de 4 días de evolución con dolor de aparición brusca y de elevada intensidad en la región dorsal, que en ocasiones se irradia a ambos costados dificultándole incluso la respiración.

Refiere que desde que comenzó el dolor está encamada y que no lo controla con analgesia simple (paracetamol y metamizol alternando cada 4 horas). No ha sufrido traumatismos ni caídas en dicha zona, y no refiere síndrome constitucional ni otros síntomas añadidos.

Exploración física

- Talla 1.537 cm; peso 44,500 kg; presión arterial 160/80 mmHg; consciente, orientada, bien hidratada, nutrida y perfundida.
- **Auscultación cardíaca** rítmica: sin soplos.
- **Auscultación pulmonar**: sin ruidos sobreañadidos; abdomen blando, no doloroso a la palpación, sin masas, con abundantes ruidos hidroaéreos.
- **Exploración neurológica**: normal.
- **Aparato locomotor**: dolor a la presión sobre apófisis espinosas dorsales bajas, y dolor a la palpación de musculatura paravertebral dorsal y lumbar.

Pruebas complementarias

- **Bioquímica**: creatinina 1,1 mg/dl (0,50-1,10 mg/dl), calcio corregido 9,1 mg/dl (8,5-10,5 mg/dl), fósforo 2,6 mg/dl (2,4-5,1 mg/dl), fosfatasa alcalina 262 U/l (45-129 U/l), 25-OH-vitamina D 9,1 ng/ml (20-100 ng/ml), PTH 133 pg/ml (11-80 pg/ml). Orina 24 h: calciuria indetectable, fosfaturia 45, reabsorción tubular de fósforo 82 % (75-95 %).
- **Hemograma**: sin alteraciones significativas.
- **Radiografía simple de columna dorsolumbar**: aplastamiento en cuerpo vertebral D12. Osteopenia radiológica.

Dado el gran número de fracturas graves que había presentado tras sufrir traumatismos leves, decidimos iniciar el estudio de osteoporosis desde consultas de Atención Primaria.

Solicitamos analíticas completas que incluyan parámetros de metabolismo óseo, destacando en los resultados un déficit grave de vitamina D con hiperparatiroidismo secundario. Resto de las analíticas normales.

Solicitamos también radiografía columna dorsolumbar ante la dorsalgia tan intensa de la paciente, observándose un aplastamiento vertebral a la altura de D12 y osteopenia radiológica.



Diagnóstico

Se estableció diagnóstico de fractura aplastamiento cuerpo vertebral D12 por osteoporosis grave, osteopenia radiológica e hiperparatiroidismo secundario a déficit grave de vitamina D.

Tratamiento

Se inició tratamiento con suplementos de vitamina D con calcifediol, una primera dosis de choque (calcifediol choque 3 g) que aporta 180.000 UI de

vitamina D, y los meses posteriores mantenimiento con 1 cápsula quincenal (calcifediol 0,266 mg). De forma simultánea iniciamos tratamiento con suplementos de calcio diario y alendronato semanal. Se intensificó el tratamiento analgésico.

En la revisión posterior, a los 3 meses, se evidenció una mejoría en las analíticas, con vitamina D 23,5 ng/ml y PTH 81 pg/ml, y decidimos mantener calcifediol cápsulas cada 15 días. Para esta revisión se solicitó una densitometría ósea para completar estudio, donde la *t-score* CL -3,18, CF -1,37.

COMENTARIO COORDINADOR

La insuficiencia de vitamina D es una situación muy frecuente en la población general aparentemente sana. Además, en poblaciones de más edad con comorbilidades que limitan el ejercicio al aire libre –como el caso que nos ocupa y que son muy habituales en consultas de Atención Primaria– no es raro que el déficit sea de mayor magnitud, llegando casi a valores que podrían asociar un cierto grado de osteomalacia. No obstante, al ser esta una entidad que exige biopsia ósea marcada para su diagnóstico formal, no se suele disponer de un diagnóstico confirmatorio.

De hecho, no es raro que los pacientes ancianos con fractura de cadera presenten cierto grado de osteomalacia y ensayos clínicos clásicos como el Horizon-Refracture normalizaran las concentraciones de vitamina D antes de comenzar el uso de anticatabólicos potentes (zoledronato en el estudio citado)⁽¹⁾.

Además, la insuficiencia de vitamina D es una causa común de fracaso evitable en el tratamiento de la osteoporosis con anticatabólicos⁽²⁾.

Cuando se precise una rápida normalización de las concentraciones de 25-OH vitamina D o calciferol en sangre –el metabolito que debemos medir para valorar el déficit–, el tratamiento con calciferol actúa de forma más rápida.

Por lo tanto, sospechar el déficit en los casos magníficamente revisados en esta monografía, en los que hay factores de riesgo, y la instauración de suplementos pueden ayudar a evitar, cuando menos, problemas de salud ósea en un amplio grupo de personas atendidas a diario en Atención Primaria.

Dr. Esteban Jódar Gimeno

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

⁽¹⁾ Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357(18):1799-809.

⁽²⁾ Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res* 2012;27(4):817-24.

Bibliografía

- (1). Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78:1193-231.
- (2). Newberry SJ, Chung M, Shekelle PG, Booth MS, Liu JL, Maher AR, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes (update). Evidence Report/Technology Assessment No. 217. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2014.
- (3). Uusi-Rasi K, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ. Calcium intake in health maintenance - a systematic review. *Food Nutr Res*. 2013;57. PubMed.
- (4). USPTF, 2013.
- (5). LeBlanc E, Chou R, Zakher B, Daeges M, Pappas M. Screening for Vitamin D Deficiency: Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence synthesis no. 119. AHRQ publication no. 13-05183-EF-1.
- (6). Rockville, MD. 2014 National Healthcare Quality and Disparities Report. Agency for Healthcare Research and Quality; May 2015. AHRQ Pub. No. 15-0007.
- (7). LeBlanc E, Zakher B, Daeges M, Pappas M, Chou R. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;162:109-22.
- (8). National Institutes of Health. Vitamin D: fact sheet for health professionals. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2011.
- (9). LeBlanc E, Chou R, Zakher B, Daeges M, Pappas M. Screening for Vitamin D Deficiency: Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence synthesis no. 119. AHRQ publication no. 13-05183-EF-1.
- (10). LeBlanc E, Zakher B, Daeges M, Pappas M, Chou R. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;162:109-22.
- (11). Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Pr; 2011.
- (12). Barrett-Connor E, Siris ES, Wehren LE, Miller PD, Abbott TA, Berger ML, et al. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *J Bone Miner Res*. 2005;20:185-94.
- (13). Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT Jr., Anderson RR, et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiological consequences. *Science*. 1980;210(4466):203-5.
- (14). Haddad JG. Vitamin D, solar rays, the Milky Way, or both? *N Engl J Med*. 1992;326:1213.
- (15). Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:929.e1-9.
- (16). Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
- (17). Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982;1:74-6.
- (18). MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985;76:1536-8.
- (19). Finglas PM, Roe MA, Pinchen HM, Berry R, Church SM, Dodhia SK, et al. McCance and Widdowson's The Composition of Foods, Seventh summary edition, Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2015.
- (20). American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:147.
- (21). Pettifor JM. Nutritional rickets. In: Glorieux F, Jueppner H and Pettifor JM (eds). *Pediatric Bone Biology and Diseases*. 2nd ed. Chennai, India: Elsevier Science; 2012. p.625-654.
- (22). Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol*. 2011;29:3775-82.
- (23). Buttigliero C, Monagheddu C, Petroni P, Saini A, Dogliotti L, Ciccone G, et al. Prognostic role of vitamin d status and efficacy of vitamin D supplementation in cancer patients: a systematic review. *Oncologist*. 2011;16:1215-27.
- (24). Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2009;22:188-95.
- (25). Pearce S, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ*. 2010;340:142-7.
- (26). Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2011;29:636-45.
- (27). Reid IA, Bolland MJ. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart*. 2012;98:609-14.
- (28). Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1931-42.
- (29). Etgen T, Sander D, Bickel H, Förstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108:743-50.
- (30). Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:2291-300.
- (31). Bhandari SK, Pashayan S, Liu IL, Rasgon SA, Kujubu DA, Tom TY, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:1707.
- (32). Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011;29:636-45.
- (33). Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014;83:1-9.
- (34). Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, et al. National osteoporosis society vitamin D guideline summary. *Age Ageing*. 2014;43(5):592-5.

Bibliografía

- (35). Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, et al.; Guidelines Committee of the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ*. 2010;182(12):E610-8.
- (36). LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015;162(2):133-40.
- (37). Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;383(9912):146-55.
- (38). Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
- (39). Rigueira García AI. Recomendaciones sobre suplementos de vitamina D y calcio. *Rev Esp Salud Publica*. 2012;86(5):461-82.
- (40). Milà Villarroel R, Formiga F, Duran Alert P, Abellana Sangrà R. Prevalencia de malnutrición en la población anciana española: una revisión sistemática. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(11):502-8.
- (41). Quesada-Gómez JM, Díaz-Curiel M, Sosa-Henríquez M, Malouf-Sierra J, Nogués-Solán X, Gómez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:175-7.
- (42). Taylor J, Jeffrey R, Giddens F, McLoughlin M, Colby R. Guidelines for the Treatment of Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Adults. NHS Northamptonshire; 2014. Texto completo.

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D todos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol. • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal. • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Vía oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. - Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), 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 mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio. - **Insuficiencia hepática o biliar:** En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. - **Insuficiencia renal:** Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. - **Insuficiencia cardíaca:** Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. - **Hipoparatiroidismo:** La 1-alfa-hidroxicálculo va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. - **Cálculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. - En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. - Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. - Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. - El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. - **Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-dehidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyen la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas 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.** - **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. - **Glucoósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. - **Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat,** que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. - Algunos antibióticos, como la **penicilina, la neomicina y el cloranfenicol,** pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginoso, por antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - **Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - **Corticosteroides:** contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas durante el embarazo. **Lactancia.** El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Páncreatitis, 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 hepatobilíares:** 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 hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. Mecanismo de acción. La vitamina D tiene dos formas principales: D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalciferol). La vitamina D₃ se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D₂ debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos destinatarios (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. **Efectos farmacodinámicos.** La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroideas: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. **5.2 Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75-80%. **Distribución.** El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (62,5 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por periodos prolongados. La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que la dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar a lo largo del tratamiento. **Eliminación.** El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de Al-Al o en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia). **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5 agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 Euros (PVP IVA).

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

NUEVA Y ÚNICA
presentación de
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

Calcifediol 250
250HD₃ CALCIDIOL CALCI
Calcifediol **Calcifediol**
Calcifediol CALCIDIOL 250HD₃
250HD₃ 250HD₃
CALCIDIOL C
Calcifediol CALCI
250HD₃ CAL
Calcifediol C
diol 25
ID₃ CALCIDI
IDIOL 250
D₃ Calcifediol
IOL CALC
250HD₃ CALCI
250HD₃ Calcifediol
ifediol 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)



Código

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