

Dr. Carlos Antonio Amado Diago

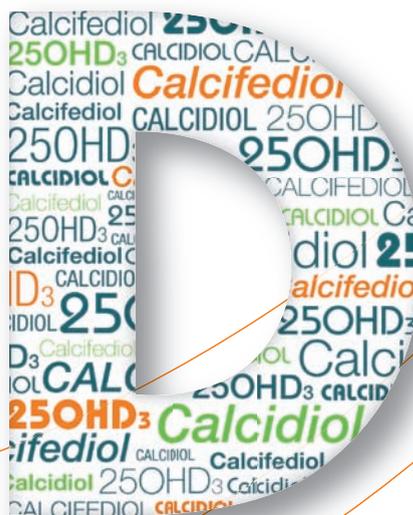
Servicio de Neumología
Hospital Univ. Marqués de Valdecilla. Santander



Recomendaciones en la práctica clínica

Déficit de VITAMINA D

en Neumología



Coordinador

Dr. Esteban Jódar Gimeno

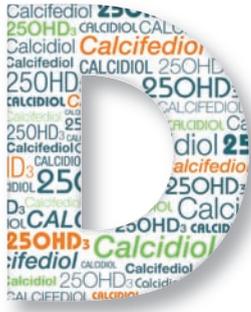


2017 • MEDICAL & MARKETING COMMUNICATIONS
C/ Riaño, 1. 7º C • 28042 Madrid

DEPÓSITO LEGAL: M-20600-2017 • ISBN: 978-84-697-4458-1

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 Neumología

Dr. Carlos Antonio Amado Diago

Servicio de Neumología

Hospital Univ. Marqués de Valdecilla. Santander

PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D EN NEUMOLOGÍA

La prevalencia de hipovitaminosis D es alta en todo el mundo, incluso en áreas geográficas muy soleadas como el sur de Europa o los estados sureños de EE.UU. como Florida. En España existen distintos estudios en los que se analiza la prevalencia de déficit de vitamina D en distintos ámbitos, oscilando su prevalencia entre el 51 % y el 90 %, y estableciendo como punto de corte 20 ng/ml⁽¹⁾.

La importancia de la hipovitaminosis D en las enfermedades óseas se conoce desde hace muchos años, pero el papel que puede jugar en el desarrollo de otras enfermedades, como las infecciosas, cardíacas o tumorales, solo se ha reconocido en las últimas décadas^(2,3).

Normalmente se considera que el marcador fundamental del estado nutricional de vitamina D es la concentración de 25OH vitamina D en sangre, al ser un metabolito estable y tener una función directa de la entrada de vitamina D al organismo, mientras que las concentraciones de calcitriol en sangre están reguladas por mecanismos hormonales complejos. La guía del *Institute of Medicine* USA (IOM) publicada en 2011, después de una revisión exhaustiva de la literatura, estableció que la cifra normal mínima de 25OH vitamina D en sangre para alcanzar un funcionamiento adecuado de la fisiología del hueso es 20 ng/ml (equivalente a 50 nmol/l si lo expresamos en unidades SI); de manera que se habla de déficit o hipovitaminosis D cuando las concentraciones séricas son inferiores a esta cifra, y se habla de déficit o hipovitaminosis D grave cuando las concentraciones son inferiores a 10 ng/ml.

Sin embargo, existe un importante desacuerdo en la comunidad científica, ya que otro grupo de expertos consideró que esta cifra de estado nutricional adecuado en vitamina D debería ser mucho mayor, del orden de 35 ng/ml, especialmente en determinados contextos clínicos o de riesgo⁽⁴⁾.

Como muy bien sugiere una revisión exhaustiva más reciente, se necesitan muchos más ensayos clínicos aleatorizados para resolver este problema⁽²⁾, pero la cifra adecuada de 25OH vitamina D sérica para un normal metabolismo óseo se sitúa en torno a 20 ng/ml. Por otro lado, todos los expertos coinciden en que no hay evidencia científica suficiente para establecer los niveles adecuados para un normal funcionamiento de los efectos «no clásicos» de la vitamina D⁽⁵⁾.

La relación entre la hipovitaminosis D y múltiples enfermedades pulmonares se ha establecido en base a estudios epidemiológicos de asociación, algunos ensayos clínicos, ciertos modelos experimentales, y estimulados por el descubrimiento del papel inmunomodulador y regulador del crecimiento celular de la vitamina D⁽⁶⁾.

Entre estas enfermedades se encuentran las infecciones de vías aéreas superiores o inferiores⁽⁷⁻¹⁴⁾, la gripe⁽¹⁵⁾, la tuberculosis pulmonar⁽¹⁶⁾, diversos tipos de neumonías⁽¹⁷⁾, el asma bronquial⁽¹⁸⁾, diversos aspectos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)⁽¹⁹⁻²¹⁾, las bronquiectasias⁽²²⁾, el cáncer de pulmón^(23,24), las complicaciones broncopulmonares de la fibrosis quística⁽²⁵⁾, los trasplantados pulmonares con bronquiolitis obliterante⁽²⁶⁾, el aumento de rechazo y de infecciones en trasplantados pulmonares⁽²⁷⁾, la hipertensión pulmonar⁽²⁸⁾, la fibrosis pulmonar idiopática⁽⁶⁾, incluso en los pacientes con derrame pleural de distinta etiología⁽²⁹⁾.

ROL DEL DÉFICIT EN VITAMINA D EN PATOLOGÍA RESPIRATORIA

A pesar de los distintos estudios que describen la presencia de hipovitaminosis D entre pacientes con patología respiratoria, es difícil establecer una relación causal entre estos parámetros. La hipovitaminosis D en los enfermos pulmonares podría ser no el factor iniciador o potenciador de la enfermedad, sino simplemente un mero biomarcador del estado general del enfermo (por ejemplo, los niveles de 25OH vitamina D expresan el grado de exposición solar al que está sometido el paciente, que lógicamente sale menos de casa cuanto peor esté físicamente y, por tanto, cuanto menos se mueva de casa más grave será la enfermedad).

Por otro lado, la hipovitaminosis D también puede ser una consecuencia del hiperconsumo de esta vitamina inducido por la enfermedad de base (por ejemplo, en la sepsis grave) o por los fármacos utilizados en el tratamiento (anticonvulsivantes, rifampicina). Se ha sugerido que la inflamación es el nexo común del descenso de la 25OH vitamina D en las enfermedades agudas y crónicas^(30,31). Comienza a haber ensayos clínicos y metanálisis que empiezan a demostrar los beneficios de la suplementación con vitamina D en casos concretos que serán comentados en apartados posteriores.

Los efectos de la vitamina D sobre el aparato respiratorio cobran relevancia a partir del descubrimiento de distintas vías de la inmunidad, activadas y reguladas a partir de la vitamina D. Se puede diferenciar efectos distintos de la vitamina D sobre la inmunidad innata y la inmunidad adquirida, tal y como se expone a continuación. Las células extrarrenales capaces de activar la vitamina D mediante la acción 1 α -hidroxilasa se presentan en la **TABLA 1**⁽³²⁾.

Tabla 1

Tejidos con expresión extrarrenal de 1 α -hidroxilasa y producción de calcitriol

- Monocitos/macrófagos
- Células endoteliales
- Células mesoteliales de la pleura
- Mama
- Paratiroides
- Próstata
- Mioblastos, músculo esquelético en regeneración
- Placenta (trofoblastos fetales, células de la decidua maternas)
- Células dendríticas
- Epitelio bronquial
- Cerebro
- Islotes pancreáticos
- Piel (queratinocitos)
- Colon

Inmunidad innata

El efecto de la vitamina D sobre la inmunidad innata se produce a través de los péptidos antimicrobianos dependientes de la vitamina D (catelicidina y beta-2-defensina).

La catelicidina y la beta-2-defensina forman parte de un grupo de polipeptidos cationicos pequeños, multifuncionales, evolutivamente muy primitivos, con efectos antimicrobianos potentes, capaces de destruir bacterias, hongos y virus. Los efectos de estos polipeptidos incluyen además muchas otras funciones (actividad quimiotáctica, inhibidora de proteasas, angiogénica, promotora de la síntesis de matriz extracelular, activadora de la proliferación o de la autofagia de determinadas células, etc.)^(33,34).

Estas sustancias se engloban dentro de las «alarminas» (moléculas que median la señal de alarma del organismo)⁽³⁵⁾. Las alarminas son una serie de moléculas endógenas multifuncionales, estructural y evolutivamente diferentes (que incluyen además la HMGB1, algunas proteínas S100A y B y algunas proteínas de choque térmico –HSP60 y 70–), que pueden ser liberadas pasivamente por células necróticas o ser secretadas rápidamente por leucocitos o epitelios activados. Una vez liberadas a la sangre, las alarminas producen activación de las células del sistema inmune innato, modulan el sistema inmune adaptativo y finalmente, al superarse el problema desencadenante de la inflamación, ponen en marcha los mecanismos de reparación tisular.

El efecto del déficit de vitamina D sobre la inmunidad innata puede favorecer las infecciones en el tracto respiratorio, y las agudizaciones de enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC o el asma. Los agentes biológicos sensibles al efecto del eje vitamina D-antibióticos vitamina D dependientes se muestran en la **TABLA 2**⁽³⁶⁾.

Inmunidad adquirida

La vitamina D actúa como modulador de determinadas células del sistema inmune, específicamente los linfocitos T, mediante la acción de su metabolito activo la 1,25(OH)₂ vitamina D. En estudios realizados sobre linfocitos T de ratones, se han analizado sus efectos, que incluyen la inhibición de la proliferación de los linfocitos T⁽³⁷⁾, la inhibición del IFN-gamma⁽³⁸⁾, la IL-17⁽³⁹⁾ y la inducción de la interleucina antiinflamatoria IL-4^(40,41). Estos experimentos también verifican que para que la correcta acción de la vitamina D se produzca requiere de la presencia de linfocitos *Natural Killer*, IL-10, IL-10R e IL-4⁽⁴²⁾. Las células T son capaces de sintetizar el metabolito activo de la vitamina D (1,25(OH)₂ vitamina D)⁽⁴³⁾.

Todas estas interacciones de la vitamina D con la inmunidad adquirida hacen que tenga relevancia en enfermedades autoinmunes, habiendo sido estudiado su efecto de forma más exhaustiva en la enfermedad inflamatoria intestinal⁽⁴⁴⁾, o en la

Tabla 2 Agentes biológicos sensibles al efecto del eje vitamina D-antibióticos vitamina D dependientes

• <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. leprae</i> , <i>M. bovis</i>	• <i>Staphylococcus aureus</i>
• <i>Propionibacterium acnes</i>	• <i>Micrococcus luteus</i>
• <i>Lactobacillus casei</i>	• <i>Bacillus anthracis</i>
• <i>Acinetobacter baumannii</i>	• <i>Aggregatibacter actinomycetumcomitans</i>
• <i>Burkholderia pseudomallei</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>B. thailandensis</i>	• <i>Escherichia coli</i>
• <i>Fusobacterium nucleatum</i>	• <i>Helicobacter pylori</i>
• <i>Leptospira interrogans</i>	• <i>Pasteurella multocida</i>
• <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>P. circumdentaria</i>	• <i>Prevotella intermedia</i> , <i>P. loescheii</i> , <i>P. melanogenica</i>
• <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	• <i>Treponema pallidum</i> , <i>T. denticola</i>
• <i>Yersinia pestis</i>	• <i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i>
• Citomegalovirus	• Virus del Papiloma Humano
• Virus vacuna	• Virus varicela-zóster
• <i>Enterococcus fecalis</i>	• <i>Borrelia spp.</i>
• <i>Achromobacter xylooxidans</i> <i>Capnocytophaga spp.</i>	• <i>Streptococcus pneumoniae</i>
• <i>Brucella suis</i>	• <i>Nocardia spp.</i>
• <i>Clostridium difficile</i>	• <i>Listeria monocytogenes</i>
• <i>Francisella novicida</i>	• <i>Tannerella forsythia</i>
• <i>Haemophilus influenzae</i>	• <i>Malassezia furfur</i>
• <i>Klebsiella pneumoniae</i>	• <i>Candida albicans</i>
• <i>Mannheimia haemolytica</i>	• Adenovirus
• <i>Shigella sp.</i>	• HIV-1
• <i>Salmonella sp.</i>	• Virus de la influenza
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	• Virus del herpes simple 1

esclerosis múltiple⁽⁴⁵⁾, y en menor medida, en otras enfermedades mediadas inmunológicamente como la fibrosis pulmonar intersticial⁽⁴⁶⁾.

PAPEL DEL DÉFICIT DE VITAMINA D EN ENFERMEDADES CONCRETAS

Infecciones respiratorias

Las infecciones agudas del tracto respiratorio son una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial⁽⁴⁷⁾. Varios estudios observacionales demuestran una asociación entre la disminución de niveles de vitamina D y la predisposición a presentar una infección del tracto respiratorio^(48,49). En este sentido, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos⁽⁵⁰⁻⁵²⁾ con resultados contradictorios debidos probablemente a la heterogeneidad de los criterios para considerar déficit de vitamina D y de los pacientes incluidos en cada estudio.

Un reciente metanálisis, en el que se incluyeron hasta 25 ensayos clínicos con más de 11.000 pacientes⁽⁵³⁾, concluye que la suplementación con vitamina D es segura y disminuye el riesgo de infecciones respiratorias. Los pacientes con déficit grave de vitamina D (25OH vitamina D <20 ng/ml) presentaron el mayor beneficio de esta suplementación.

Asma

De acuerdo con la GINA (*Global Initiative for Asthma*)⁽⁵⁴⁾, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica consistente en una hiperrespuesta bronquial que lleva a episodios repetidos de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, especialmente por la noche o a primeras horas de la mañana.

En cuanto a la vitamina D en los pacientes con asma, sus efectos varían en función de en cuál de las etapas de la vida se encuentre el paciente asmático. Se pueden distinguir tres etapas distintas en las que el paciente asmático puede presentar niveles disminuidos de vitamina D, como se presenta a continuación.

Estado nutricional en vitamina D en embarazo y primeros meses de vida

Distintos estudios sobre la dieta de las mujeres embarazadas sugieren que las mujeres que durante el embarazo mantienen una dieta rica en vitamina D, tienen hijos que presentan un menor número de episodios de sibilancias recurrentes durante los primeros meses de vida⁽⁵⁵⁾. Hallazgos similares se han encontrado en cuanto a la aparición de rinitis alérgica, la atopia cutánea, e incluso en cuanto a la aparición de infecciones respiratorias durante la infancia^(56,57). Estos hallazgos, asociados a los efectos de la vitamina D sobre la salud esquelética del niño, han llevado a que se recomiende la suplementación de vitamina D en embarazadas y durante los primeros meses de vida del niño en distintos países⁽⁵⁸⁾. Sin embargo, los resultados de la suplementación con vitamina D en los primeros meses de vida muestran resultados difíciles de valorar a largo

plazo. Como ejemplo, en un estudio realizado en el norte de Europa, los adultos de 31 años que al nacimiento habían sido suplementados con vitamina D presentaron una prevalencia mayor de asma, atopia y rinitis alérgica que un grupo de adultos que no había recibido suplementación con vitamina D⁽⁵⁹⁾.

Estado nutricional en vitamina D en niños asmáticos

Distintos estudios epidemiológicos muestran que los niños con niveles bajos de vitamina D (25OH vitamina D <30 ng/ml) presentan peor FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), sintomatología, número de exacerbaciones, uso de medicación de rescate, y en general, gravedad de la enfermedad⁽⁶⁰⁾. También se ha visto que los niños con niveles bajos de vitamina D presentan alergia de forma más frecuente⁽⁶¹⁾.

Como se comenta en el siguiente apartado, existen diversos ensayos clínicos que evalúan la repercusión que puede tener la suplementación con vitamina D en distintas variables clínicas relevantes de los niños asmáticos⁽⁶²⁾. El efecto de la vitamina D sobre el hueso de niños asmáticos también ha sido estudiado, llegando a la conclusión de que los niveles de 25(OH) vitamina D disminuyen de forma significativa la acción de los corticoides en el metabolismo mineral óseo⁽⁶³⁾.

Estado nutricional en vitamina D en adultos asmáticos

De nuevo, existe una alta prevalencia de hipovitaminosis D entre los adultos asmáticos y una asociación de la misma con el deterioro de la función pulmonar⁽⁶⁴⁾. Niveles inferiores a 30 ng/ml de 25OH vitamina D se han asociado con aumento de la hiperrespuesta bronquial, reducción a la respuesta bronquial frente a glucocorticoides y deterioro del FEV₁⁽⁶⁵⁾. Algunos pacientes adultos con asma que no respondía al tratamiento convencional presentaron una buena respuesta al tratamiento con suplementos de vitamina D⁽⁶⁶⁾.

Como se comenta en el apartado de recomendaciones, existen diversos ensayos clínicos sobre la repercusión que puede tener la suplementación con vitamina D sobre distintas variables clínicas y funcionales en adultos asmáticos⁽⁶²⁾. Debido a la limitación que los adultos con asma presentan en su actividad física y al uso de corticoides de forma mantenida, estos pacientes presentan una alta prevalencia de enfermedades del metabolismo mineral óseo⁽⁶⁷⁾. El uso de bisfosfonatos, calcio y vitamina D en asmáticos en tratamiento mantenido con corticoides sistémicos ha demostrado ser un tratamiento útil para prevenir la aparición de osteoporosis⁽⁶⁸⁾.

EPOC

La EPOC consiste en una obstrucción crónica de la vía respiratoria tras la exposición mantenida al humo del tabaco. Esta enfermedad disminuye la actividad física de los pacientes que la padecen, lo cual puede ser causa y a la vez consecuencia de hipovitaminosis D. La acción de la vitamina D en pacientes con EPOC tiene importancia en 2 aspectos fundamentalmente.

Los pacientes con EPOC, debido a la limitación para la actividad física que presentan y al uso prolongado tanto de corticoides inhalados como de corticoides sistémicos, presentan una altísima prevalencia de osteoporosis⁽⁶⁷⁾ (factores similares a los descritos en adultos asmáticos). La osteoporosis en los pacientes con EPOC se ha asociado de forma independiente con la aparición de exacerbaciones (incluso ajustando por cantidad de corticoides utilizados).

Más allá del metabolismo fosfocálcico, se ha descrito que el déficit de vitamina D puede afectar a la función pulmonar de los pacientes con EPOC⁽⁶⁹⁾, puede favorecer la aparición de un mayor número de infecciones respiratorias, favoreciendo la aparición de exacerbaciones respiratorias de la EPOC⁽⁷⁰⁾. Además, se ha propuesto que la hipovitaminosis D podría provocar exacerbaciones de la EPOC más graves debido a una respuesta inadecuada frente al patógeno, al presentar la inmunidad adquirida una respuesta inmune con una mayor producción de citocinas y un aumento de la inflamación bronquial⁽⁷¹⁾.

Otras enfermedades pulmonares

Como se ha comentado previamente, existen otras enfermedades respiratorias en las que se ha visto una alta prevalencia de hipovitaminosis D (hipertensión pulmonar, bronquiectasias, fibrosis pulmonar idiopática...). Sin embargo, en estos casos no existe aún evidencia suficiente acerca de los beneficios que puede suponer la suplementación con vitamina D.

RECOMENDACIONES GENERALES DE SUPLEMENTACIÓN EN NEUMOLOGÍA

En una revisión reciente de la Cochrane⁽⁶²⁾ en la que se incluyeron 7 ensayos clínicos con un total de 435 niños con asma y dos ensayos clínicos con un total de 658 adultos asmáticos, se llegó a la conclusión de que la suplementación con vitamina D reduce el número de exacerbaciones en pacientes asmáticos.

Sin embargo, por el momento no se ha definido las concentraciones séricas de 25(OH) vitamina D a partir de las cuales se deben administrar suplementos. Ni a partir de qué deterioro de la función respiratoria se objetivan mayores beneficios.

En cuanto a la EPOC, por el momento no se han establecido unas recomendaciones claras sobre la utilidad de la vitamina D en esta enfermedad.

Dada la alta prevalencia de hipovitaminosis D en la población con enfermedades crónicas del aparato respiratorio, y la alta prevalencia de osteoporosis en pacientes con déficit de vitamina D, consideramos importante el tener en cuenta la hipovitaminosis D en los pacientes con patología respiratoria.

Motivo de la consulta

- Paciente que presenta infecciones respiratorias de repetición.

Datos fundamentales del paciente

Paciente varón de 34 años que es remitido a consultas externas de Neumología por presentar en los últimos 6 meses hasta 4 cuadros consistentes en tos con expectoración de coloración verdosa, importante dificultad respiratoria, y ruidos tipo «pitido».

Ha sido tratado con varias tandas de antibioterapia y corticoides sistémicos por su médico de Atención Primaria por este motivo.

En situación basal presenta despertares nocturnos por sensación de dificultad respiratoria (3 por semana), usa a diario salbutamol inhalado como medicación de rescate a pesar de estar en tratamiento de mantenimiento con budesonida/formoterol 320/9 mcg cada 12 h y con antagonistas de leucotrienos a dosis de 20 mg cada 24 h.

Antecedentes familiares

- Hijo menor de 3 hermanos.
- Madre y un hermano asmáticos.
- Padre con EPOC e hipertensión arterial.

Exploración física

- Normocoloreado, normohidratado, SatO₂ 95 % basal.
- Cabeza y cuello: sin aumento de PVY (pulso venoso yugular).
- Tórax: normoconformado sin deformidades.
- Auscultación cardiaca: rítmica sin soplos.
- Auscultación pulmonar: sibilancias que afectan a ambos hemitórax
- Extremidades inferiores: sin edemas.

Pruebas complementarias

- **Espirometría:** FVC 4,5 l (100 %), FEV₁ 1,02 l (50 %), cociente 22 con mejoría de 400 ml en el test broncodilatador (39 %).
- **Radiografía de tórax:** sin hallazgos de interés.
- **Analítica:**
 - *Hemograma:* 5.800/microl leucocitos, segmentados 58 %, linfocitos 32 %, monocitos 8,1 %, eosinófilos 0,9 %, basófilos 0,7 %.
 - *IgE:* 23 IU/ml.
 - *25(OH) vitamina D:* 12 ng/ml.

Planteamiento terapéutico

Se trata de un caso de un paciente con asma persistente que presenta un alto número de agudizaciones respiratorias. Se ha realizado un estudio completo de su asma para evaluar las posibilidades terapéuticas y se ha objetivado un déficit severo de vitamina D.

En este caso cabe destacar, además, que este paciente pertenece a un fenotipo de asma grave que no coincidiría con los candidatos a tratamientos con fármacos anti-IgE, ya que sus niveles de IgE son bajos. Ante este subgrupo de pacientes se deben identificar posibles dianas terapéuticas alternativas para disminuir su número de exacerbaciones, siendo la vitamina D una de ellas. A los pacientes con afecciones respiratorias crónicas se les debe recomendar la realización de ejercicio físico, exposición a la luz solar, ingesta abundante de lácteos, y en caso necesario, suplementar con vitamina D y controlar periódicamente los niveles de esta vitamina.

Tratamiento pautado

- Calcifediol (0,26 mg), una cápsula cada 2 semanas durante 3 meses.
- Posteriormente repetir controles hasta alcanzar niveles normales de vitamina D.

Después de iniciar el tratamiento con calcifediol, el paciente dejó de presentar infecciones respiratorias de repetición, con lo que mejoró el control de su asma.

Mucho se ha avanzado desde el conocimiento práctico que llevó a crear los sanatorios antituberculosos en nuestro país — como en muchos otros —, en los que prácticamente solo se cuidaba de los aspectos de higiene básica (limpieza, comida, cuidado) y se exponía al sol a los sujetos con tuberculosis, hasta el conocimiento actual del papel regulador en la inmunidad innata y adquirida del sistema hormonal D, magníficamente revisado en este fascículo.

Como factor de regulación y/o transcripción de centenares de genes, el sistema hormona D está implicado en multitud de procesos ligados al crecimiento, diferenciación y apoptosis celular, a la expresión de proteínas muy diferentes que regulan, por ejemplo, la absorción eficiente de calcio, o a la regulación del sistema inmune.

Pero, con frecuencia, lo que son aparentemente claras asociaciones epidemiológicas entre el déficit de hormona D y la aparición de ciertas enfermedades, resultan más difíciles de probar en ensayos de intervención. Probablemente el olvidar el concepto de vitamina D como sistema hormonal más pa-

recido en su función a la acción de los glucocorticoides, por ejemplo, nos hace pensar que dosis que podemos considerar farmacológicas en sujetos no deficientes, deban tener los mismos beneficios que las dosis «sustitutivas» en sujetos con deficiencia hormonal. Siguiendo con esa analogía, en relación al sistema hormonal D, como por ejemplo con los glucocorticoides, tanto el exceso como el déficit pueden causar enfermedad, por lo que la discusión relevante se centra en encontrar el mando óptimo de 25-OH vitamina D a obtener en sangre.

Aunque la discusión sigue abierta, valores entre 20-30 ng/ml parecen un objetivo razonable y seguro para la mayoría de los sujetos, entre los que los beneficios de un adecuado estatus de acción del sistema hormonal D sean máximos.

Dr. Esteban Jódar Gimeno

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

Bibliografía

- (1). Navarro C, Quesada JM. Deficiencia de Vitamina D en España ¿Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014;16:5-10.
- (2). Bouillon R, van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren C, Lips P. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1283-304.
- (3). Gunville C, Mourani PM, Ginde AA. The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013;12:239-45.
- (4). Holick MF, Brinkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon MC, Hanley DA, Heany RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- (5). Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Dermay MB, Manson JE, Murad MH, Kovacs CS. The non skeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33:456-92.
- (6). Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung disease. *Adv Nutr* 2011;2:244-53.
- (7). Ginde AA, Mansbach JM, Camargo Jr CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch Intern Med* 2009;169:384-90.
- (8). Bergman P, Norlin AC, Hansen S, Rekha RS, Agerberth B, Björkhem-Bergman L, Ekström L, Lindh JD, Andersson J. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections. A randomized and double blind intervention study. *BMJ Open* 2012;2:e001663.
- (9). Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Med* 2012;136:321-9.
- (10). Murdoch DR, Slow S, Chambers ST, Jennings LC, Stewart AW, Priest PC, Florkowski CM, Livesey JH, Camargo Jr CA, Scragg R. Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults. The VIDARIS randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1333-9.
- (11). Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e65835.
- (12). He CS, Handzlik M, Fraser WD, Muhamad A, Preston H, Richardson A, Gleeson M. Influence of vitamin D status on respiratory infection incidence and immune function during 4 months of winter training in endurance sport athletes. *Exerc Immunol Res* 2013;19:86-101.
- (13). Gunville C, Mourani PM, Ginde AA. The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013;12:239-45.
- (14). Rees JR, Hendriks K, Barry EL, Peacock JL, Mott LA, Sandler RS, Bresalier RS, Goodman M, Bostick RM, Baron JA. Vitamin D3 supplementation and upper respiratory tract infections in a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;57:1384-92.
- (15). Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr* 2012;3:517-25.
- (16). Martineau AR. Old wine in new bottles: vitamin D in the treatment and prevention of tuberculosis. *Proc Nutr Soc* 2012;71:84-9.

Bibliografía

- (17). Remelts HH, Spoorenberg SMC, Oosterheert JJ, Bos WJW, de Groot MCH, van den Garde EMW. The role of vitamin D supplementation in the risk of developing pneumonia three independent case/control studies. *Thorax* 2013;68:990-6.
- (18). Wu AC, Tantisira K, Li L, Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Littonjua A. Effect of vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:508-13.
- (19). Shaheen SO, Jameson KA, Robinson SM, Boucher BJ, Syddall HE, Sayer A, Cooper C, Holloway JW, Dennison EM. Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax* 2011;66:692-8.
- (20). Sundar IK, Hwang JW, Wu S, Sun J, Rahman I. Deletion of vitamin D receptor leads to premature emphysema/COPD by increased matrix metalloproteinases and lymphoid aggregates formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;406:127-33.
- (21). Wood AM, Bassford C, Webster D, Newby P, Rajesh P, Stockley RA, Thickett DR. Vitamin D-binding protein contributes to COPD by activation of alveolar macrophages. *Thorax* 2011;66:205-10.
- (22). Chalmers JD, McHugh BJ, Docherty C, Govan JRW, Hill AT. Vitamin D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax* 2013;68:39-47.
- (23). Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of tobacco-related cancer. *Clin Chem* 2013;59:771-80.
- (24). Cheng TYD, LaCroix AZ, Beresford SAA, Goodman GE, Thornquist MD, Zheng Y, Chlebowski RT, Ho GYF, Neuhaus M. Vitamin D intake and lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2013;98:1002-11.
- (25). Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung disease. *Adv Nutr* 2011;2:244-53.
- (26). Anderson RL, Hiemstra PS, Ward C, Forrest LA, Murphy D, Proud D, Lordan J, Corris PA, Fisher AJ. Antimicrobial peptides in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2008;37:670-7.
- (27). Lowery EM, Bemiss B, Cascino T, Durazo-Arvizu RA, Forsythe SM, Alex C, Laghi F, Love RB, Camacho P. Low vitamin D levels are associated with increased rejection and infections after lung transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2012;31:700-7.
- (28). Demir M, Uyan U, Keceoclu S, Demir C. The relationship between vitamin D deficiency and pulmonary hypertension. *Prague Med Rep* 2013;114:154-61.
- (29). Amado CA, García-Unzueta MT, Fariñas MC, Santos F, Ortiz M, Muñoz-Cacho P, Amado JA. Vitamin D nutritional status and vitamin D regulated antimicrobial peptides in serum and pleural fluid of patients with infectious and noninfectious pleural effusions. *BMC Pulm Med*. 2016;16:99.
- (30). Foong RE, Zusky GR. Vitamin D deficiency and the lung: disease initiator or disease modifier?. *Nutrients* 2013;5:2880-900.
- (31). Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89.
- (32). Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1287:45-58.
- (33). Teclé T, Tripathi S, Hartshorn KL. Defensins and cathelicidins in lung immunity. *Innate Imm* 2010;13:151-9.
- (34). Pinheiro da Silva F, Machado MCC. Antimicrobial peptides: clinical relevance and therapeutic implications. *Peptides* 2012;36:308-14.
- (35). Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M, Horwood N, Nanchahal J. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest* 2012;122:2711-9.
- (36). Vandamme D, Landuyt B, Luyten W, Schoofs L. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. *Cell Immunol* 2012;280:22-35.
- (37). Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of t lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin d3 (calcitriol). *J Clin Investig* 1984;74:1451-5.
- (38). Provedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin d3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221:1181-3.
- (39). Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, Oliver JR, Bikle DD, Jetten AM, Weaver CT. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin d(3) on the development of effector cd4 t cells. *J Biol Chem* 2011;286:997-1004.
- (40). Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive cd4(+) t cells to enhance the development of th2 cells. *J Immunol*. 2001;167:4974-80.
- (41). Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin d depend on the differentiation and activation status of cd4 positive t cells. *J Cell Biochem* 2003;89:922-32.
- (42). Waddell A, Zhao J, Cantorna MT. Natural killer t cells can help mediate the protective effects of 1,25-dihydroxyvitamin d3 in experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Int. Immunol*. 2015;27:237-44.
- (43). Ooi JH, McDaniel KL, Weaver V, Cantorna MT. Murine cd8+ t cells but not macrophages express the vitamin d 1alpha-hydroxylase. *J. Nutr. Biochem* 2014; 25:58-65.
- (44). Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J. Nutr.* 2000;130:2648-52.
- (45). Cantorna MT. Vitamin D, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Arch. Biochem. Biophys.* 2012;523:103-6.
- (46). Hagaman JT, Panos RJ, McCormack FX, Thakar CV, Wikenheiser-Brockamp KA, Shipley RT, Kinder BW. Chest. Vitamin D deficiency and reduced lung function in connective tissue-associated interstitial lung diseases. 2011;139:353-60.
- (47). Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*. 2009;302:758-66.
- (48). Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134:1129-40.
- (49). Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:321-29.
- (50). Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2013; 8:e65835.
- (51). Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3:300-3.
- (52). Mao S, Huang S. Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Infect Dis* 2013; 45:696-702.
- (53). Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The BMJ.* 2017;356:i6583.

Bibliografía

- (54). Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Disponible en: www.ginasthma.org
- (55). Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Helms PJ, Seaton A, Weiss ST. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85:853-9.
- (56). Camargo CA, Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani RI, Silvers KM, Epton MJ, et al. New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics.* 2011;127:e180-e187.
- (57). Kull I, Bergström A, Melén E, Lilja G, van Hage M, Pershagen G, Wickman M. Early-life supplementation of vitamins A and D, in water-soluble form or in peanut oil, and allergic diseases during childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1299-304.
- (58). Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1752-8.
- (59). Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, Järvelin MR. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1037:84-95.
- (60). Kunisaki KM, Niewoehner DE, Connett JE, COPD Clinical, Research Network. Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:286-90.
- (61). Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:765-71.
- (62). Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, Sheikh A, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 5:9:CD011511 (epub).
- (63). Tse SM, Kelly HW, Litonjua AA, Van Natta ML, Weiss ST, Tantisira KG. Childhood Asthma Management Program Research Group. Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: effect modification by vitamin D. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:53-60.
- (64). Li F, Peng M, Jiang L, Sun Q, Zhang K, Lian F, et al. Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration.* 2011;81:469-475.
- (65). Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:699-704.
- (66). Varney VA, Evans J, Bansal AS. Successful treatment of reactive airways dysfunction syndrome by high-dose vitamin D. *J Asthma Allergy.* 2011;4:87-91.
- (67). Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1515-26.
- (68). Worth H, Stammen D, Keck E. Therapy of steroid-induced bone loss in adult asthmatics with calcium, vitamin D, and a diphosphonate. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:394-7.
- (69). Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest.* 2005;128:3792-8.
- (70). Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009;169:384-90.
- (71). Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D and lung disease. *Thorax.* 2012;67:1018-20.

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.** Via oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. - Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalcemia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). - Litiasis cálcica. - Hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** - Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio. - **Insuficiencia hepática o biliar:** En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. - **Insuficiencia renal:** Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. - **Insuficiencia cardíaca:** Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. - **Hipoparatiroidismo:** La 1-alfa-hidroxiolasa va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. - **Cálculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. - En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. - Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. - **Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis 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-desidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyen la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - **Fenitina, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - **Glucósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. - **Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat,** que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. - Algunos antibióticos, como la **penicilina, la neomicina y el cloranfenicol,** pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia, la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginoso, por antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - **Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - **Corticosteroides:** contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas durante el embarazo. **Lactancia.** El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, 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 hepato biliares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **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: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, 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, albumina 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-hidroxiolasa; la conversión a 1,25-dihidroxicolecalciferol 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-dihidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos diana (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. **Efectos farmacodinámicos.** La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroideas: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. **5.2 Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75-80%. **Distribución.** El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (62,5 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por periodos prolongados. La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que la dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar a lo largo del tratamiento. **Eliminación.** El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de Al-Al o en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia). **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y 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 CAL
Calcifediol C
ID₃ CALCIDIOL
IDIOL 250
D₃ Calcifediol
IOL CALC
250HD₃ 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.