

Dr. Vicente Climent Peris

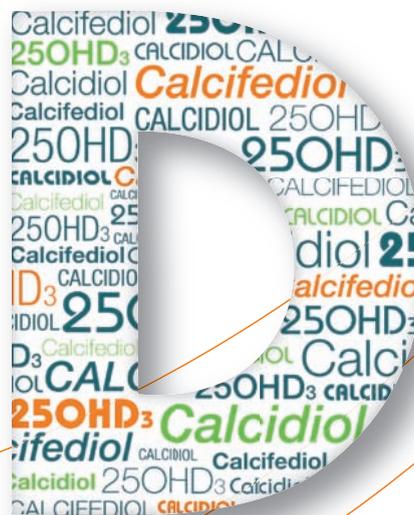
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva. Valencia



Recomendaciones en la práctica clínica

Déficit de VITAMINA D

en Cirugía Ortopédica
y Traumatología



Coordinador

Dr. Esteban Jódar Gimeno

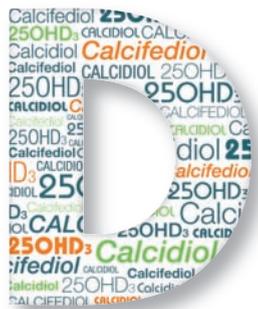


2017 • MEDICAL & MARKETING COMMUNICATIONS
C/ Riaño, 1. 7º C • 28042 Madrid

DEPÓSITO LEGAL: M-17570-2017 • ISBN: 978-84-697-3542-8

Publicación financiada por FAES FARMA • Fecha de elaboración del material. Junio 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 Cirugía Ortopédica y Traumatología

Dr. Vicente Climent Peris

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva. Valencia

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es un complejo hormonal cuya función es de gran relevancia en el metabolismo fosfocálcico; su papel es importante en el desarrollo, mantenimiento y función del sistema musculoesquelético. La deficiencia de vitamina D supone un riesgo potencial para los pacientes por su repercusión sobre la función neuromuscular, riesgo de caídas, riesgo de fracturas y un efecto negativo sobre la consolidación de las mismas⁽¹⁾.

El traumatólogo tiene una posición privilegiada para identificar a los pacientes con hipovitaminosis D y la oportunidad para indicar pautas de tratamiento de este problema.

A continuación, analizaremos los aspectos más relevantes relacionados con el papel de la vitamina D en el metabolismo óseo, destacando su implicación en la prevención de fracturas o la consolidación de las mismas, así como las pautas de manejo de los pacientes con hipovitaminosis D.

CONCEPTOS BÁSICOS

El término vitamina D hace referencia al colecalfiferol (vitamina D₃); las formas hidroxiladas de la misma son el calcifediol (25-hidroxivitamina D₃ [25(OH)D₃]) y el calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D₃ [1,25(OH)D₃]).

Las fuentes de vitamina D son la dieta (**TABLA 1**), la exposición solar y los suplementos orales de la misma. A nivel cutáneo, el dihidrocolesterol que se sintetiza en el hígado a partir del colesterol se transforma mediante la exposición a la radiación ultravioleta B en vitamina D₃ (colecalfiferol)⁽¹⁾.

La vitamina D₃ sintetizada en la piel u obtenida por la dieta es un metabolito inactivo y debe convertirse en un metabolito activo mediante una hidroxilación hepática (25-hidroxivitamina D₃) y una hidroxilación renal (1,25-dihidroxivitamina D₃). La enzima responsable de la hidroxilación que se encuentra en el riñón también se encuentra en otros órganos como el colon, la próstata, la glándula mamaria o los macrófagos.

El calcitriol circula por la sangre unido a una proteína transportadora específica de origen hepático (BDP) y se fija a unos receptores celulares específicos (VDR) para activar o inhibir la expresión de determinados genes responsables de la síntesis de proteínas vitamina D dependientes. Estos receptores se encuentran en diversos órganos y tejidos del organismo⁽²⁾.

La vitamina D activada realiza acciones endocrinas, autocrinas y paracrinas⁽³⁾. La mayoría de tejidos y células, normales o neoplásicas, como músculo, corazón, cerebro, vasos sanguíneos, mama, colon, próstata, páncreas, piel y sistema inmune, entre otros, poseen VDR y enzimas activadoras del 25(OH)D₃ y enzimas inactivadoras como la 24-hidroxilasa, que cataboliza tanto la 25(OH)D₃ como la 1,25(OH)₂D₃ para formar, respectivamente, 24,25(OH)₂D₃ y 1,24,25(OH)₃D₃, y acabar formando ácido calcitroico, soluble en agua, e inactivo biológicamente⁽⁴⁾.

Tabla 1 Fuentes de vitamina D

Fuente de vitamina D	Contenido aproximado por 100 g
Salmón salvaje	600-1.000 UI
Salmón cultivado	100-250 UI
Sardinas enlatadas	300-600 UI
Atún enlatado	236 UI
Aceite de hígado de bacalao	400-1.000 UI por cucharada
Setas Shiitake frescas	100 UI
Setas Shiitake secas	1.600 UI
Yema de huevo	20 UI/yema
Setas frescas	76 UI
Productos enriquecidos (leche, yogur)	50 UI
Mantequilla enriquecida	52 UI
Margarina enriquecida	429 UI
Exposición solar 10 min	3.000 UI (variable según hora del día, latitud, estación, tipo de piel)

La producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ está regulada por la hormona paratiroidea (PTH) en respuesta a los niveles séricos de calcio y fósforo. Los niveles bajos de calcio en suero incrementan la producción de PTH, lo que estimula la hidroxilación renal. Los niveles bajos de fósforo también estimulan dicha producción.

La función más conocida de la vitamina D es **mantener la homeostasis del calcio**: a nivel del intestino estimula activamente la absorción de calcio y fósforo; a nivel renal, junto con la PTH, incrementa la reabsorción de calcio.

Por otra parte, también estimula la reabsorción de calcio y fósforo del hueso incrementando la expresión de RANKL por los osteoblastos que inducen la osteoclastogénesis. De forma paradójica, su administración en pacientes con osteoporosis reduce la reabsorción ósea inhibiendo la diferenciación de los osteoclastos⁽⁵⁾.

El déficit de vitamina D reduce hasta el 50 % la absorción intestinal de calcio y fósforo, se incrementa la PTH, lo que resulta en un hiperparatiroidismo secundario, incrementándose la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos. El déficit de vitamina D mantenido produce una alteración prolongada de la mineralización ósea que dará lugar al raquitismo en niños y a la osteoporosis y osteomalacia en adultos⁽⁶⁾.

Las **concentraciones de $25(\text{OH})\text{D}_3$** en sangre consideradas **normales** han sido motivo de controversia. En la actualidad parece reconocerse como concentración óptima valores por encima de 30 ng/ml, considerando claramente patológicos las concentraciones por debajo de 20 ng/ml⁽⁷⁾. Se define como insuficiencia de vitamina D los valores entre 20 y 30 ng/ml y deficiencia los valores inferiores a 20 ng/ml. El umbral mínimo de toxicidad se sitúa en 150 ng/ml⁽⁴⁾.

PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D

El déficit de vitamina D es considerado en la actualidad como una pandemia que podría afectar a la mitad de la población mundial, en individuos de todas las edades, y que en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis se acercaría al 100 %^(8,9).

Cabría esperar que en nuestro país la incidencia de este problema fuese menor por las características climatológicas, con un elevado número de horas de sol al año, pero se da la paradoja de que las concentraciones medias de vitamina D son similares a los países del centro de Europa o Escandinavia, y similares también a otros países mediterráneos.

Esta situación se explica por varios factores como la escasa ingesta de vitamina D en la dieta, el color oscuro de la piel que dificulta la síntesis a este nivel o la escasa exposición solar en verano por las altas temperaturas en algunas regiones.

El déficit de exposición solar se agrava en pacientes ancianos⁽¹⁰⁾. Varios estudios realizados en ancianos en distintas áreas geográficas de España han demostrado que alrededor del 80 % de los individuos presentan concentraciones de vitamina D por debajo de 30 ng/dl⁽¹¹⁻¹³⁾.

Los factores de riesgo más significativos que predisponen a esta hipovitaminosis son^(1,14)(TABLA 2):

- Déficit de producción a nivel de la piel: déficit de exposición solar, pieles oscuras, raza no caucásica, ancianos y estación del año.

- Déficit en la ingesta o síndrome de malabsorción (enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn e insuficiencia pancreática).
- Déficit en la activación: enfermedad hepática o renal grave.
- Obesidad y tabaquismo.
- Fármacos: hipolipemiantes, anticonvulsivantes, glucocorticoides, inmunosupresores.

DÉFICIT DE VITAMINA D COMO FACTOR DE RIESGO DE FRACTURAS

El déficit de vitamina D estimula la secreción de PTH, incrementa el remodelado óseo, que genera una reducción de la masa y calidad del hueso, y por tanto eleva el riesgo de sufrir osteoporosis, y esto, asociado al aumento de riesgo de caídas, incrementa el riesgo de sufrir fracturas.

Diversos estudios ponen de manifiesto concentraciones subóptimas de vitamina D en pacientes con fracturas. Un estudio reciente encuentra una tasa de insuficiencia de vitamina D del 71 % en un grupo de población holandesa que ha sufrido fracturas, con una edad media de 49,7 años⁽¹⁴⁾.

Una revisión sistemática de estudios sobre el tema obtiene una prevalencia media del 70 %, que alcanza el 73 % en fracturas por fragilidad en ancianos y 77,5 % en pacientes jóvenes con fracturas no asociadas a fragilidad. No encuentran un predominio por continente o latitud geográfica⁽¹⁵⁾.

Se han publicado diversos estudios y revisiones que analizan **la incidencia de la hipovitaminosis D en distintos tipos de fractura:**

- **Fractura vertebral osteoporótica:** un estudio realizado en nuestro país mostró que en mujeres posmenopáusicas con altos niveles de PTH existía una elevación de la incidencia de fractura vertebral si las concentraciones de vitamina D se encontraban por debajo de 20 ng/ml⁽¹⁶⁾. En otro trabajo, el 89 % de los pacientes con fractura vertebral presentan hipovitaminosis D, a diferencia de un grupo de características similares, con dolor lumbar y sin fracturas, en el que el 60 % la presentan⁽¹⁷⁾. Se ha relacionado también este déficit con un mayor riesgo de aparición de nuevas fracturas vertebrales tras realizar cifoplastia⁽¹⁸⁾.
- **Fracturas de cadera:** diversos estudios han puesto de manifiesto la alta prevalencia de niveles bajos de vitamina D en pacientes que han sufrido fractura de cadera, de los cuales presentan hipovitaminosis alrededor del 70 %, y estos hallazgos se repiten en distintas localizaciones geográficas⁽¹⁹⁻²²⁾.

Tabla 2 Causas de hipovitaminosis D

Síntesis en piel baja

- Uso de protector solar
- Pigmentación cutánea
- Raza no caucásica
- Envejecimiento (reducción del 70 % a los 70 años)
- Estación, latitud y momento del día

Reducción de biodisponibilidad

- Malabsorción intestinal de grasas: enfermedad de Crohn, celiacía, fármacos hipolipemiantes, cirugía bariátrica
- Obesidad

Incremento del catabolismo

- Anticonvulsivantes
- Glucocorticoides
- Inmunosupresores

Reducción de síntesis de 25(OH)D₃

Insuficiencia hepática

Reducción de síntesis de 1,25(OH)₂D₃

Insuficiencia renal crónica

Incremento de la eliminación urinaria de 25(OH)D₃

Síndrome nefrótico

DÉFICIT DE VITAMINA D Y RIESGO DE CAÍDAS

En los últimos años se han publicado múltiples trabajos en los que se evalúa la relación del déficit de vitamina D y la sarcopenia, en especial en pacientes ancianos. Parece demostrado que la hipovitaminosis D favorece la reducción de la masa y fuerza muscular, lo que origina un deterioro funcional y predispone a sufrir caídas^(6,23).

Los pacientes ancianos con niveles dentro del rango de la normalidad presentan una mejor función de las extremidades inferiores⁽²³⁾ y la evidencia apoya que los suplementos de vitamina D son eficaces en la reducción de caídas en pacientes con dicha carencia⁽²⁴⁾.

Existe controversia a la hora de determinar cuál es la pauta de suplementación adecuada. Suplementos de vitamina D de 700-1.000 UI al día reducen el riesgo de caídas en ancianos alrededor del 17 %; dosis inferiores no han demostrado reducción de caídas⁽²³⁾. Recientemente se ha puesto de manifiesto que el uso de megadosis mensuales de vitamina D (60.000 UI o 45.000 UI + 400 µg de calcifediol) permite alcanzar las concentraciones séricas recomendadas con mayor facilidad pero no tienen efectos positivos desde el punto de vista de la función muscular y se relacionan paradójicamente con un mayor número de caídas⁽²⁵⁾.

La estrategia de conseguir concentraciones por encima de 30 ng/dl con el uso de dosis altas puede acarrear riesgos, por lo que otros autores recomiendan, mientras no existan nuevas evidencias, la administración de 800 UI sin necesidad de controles periódicos de las concentraciones plasmáticas⁽²⁶⁾.

EVIDENCIAS SOBRE EL PAPEL DE LA VITAMINA D EN LA CONSOLIDACIÓN DE FRACTURAS

Como se ha comentado en los apartados anteriores, la importancia de mantener unas correctas concentraciones plasmáticas de vitamina D para prevenir caídas y fracturas está ampliamente avalada por la bibliografía, sin embargo, la influencia de los mismos sobre la consolidación de las fracturas osteoporóticas es menos conocida.

El metanálisis comentado previamente⁽¹⁵⁾ encontró tres estudios en los que se analizaba el posible efecto de la administración de suplementos de vitamina D sobre la consolidación de las fracturas, y solamente uno de ellos mostró menor tasa de pseudoartrosis en los pacientes en los que se corregía la hipovitaminosis (2,3 frente al 6,7 %)⁽²⁷⁾.

Un trabajo posterior ha mostrado resultados similares, siendo la tasa de retraso de consolidación mayor en los pacientes con

hipovitaminosis en el momento de la fractura en los que no se corregían los niveles frente a los que no tenían hipovitaminosis en el momento de la fractura o aquellos a los que se administraba vitamina D y se normalizaban los mismos (9,7 frente al 0,7/1,7 %; $p < 0,001$)⁽²⁸⁾.

PAPEL DE LA VITAMINA D EN LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA

No existe evidencia en la actualidad de que los suplementos de vitamina D reduzcan la incidencia de fracturas, sin embargo, la asociación de calcio y vitamina D sí que ha demostrado ser eficaz, reduciendo fracturas en distintas localizaciones⁽²⁹⁾.

Un adecuado aporte de calcio y vitamina D es necesario cuando se prescribe un tratamiento con cualquier fármaco antiosteoporótico, sea antirresortivo u osteoformador. Puesto que difícilmente se alcanza solo con la dieta y la exposición solar, es necesario administrar conjuntamente suplementos de calcio y vitamina D.

En todos los ensayos clínicos que se realizaron con los distintos fármacos antiosteoporóticos para demostrar su eficacia anti-fracturaria fueron administrados suplementos de calcio y de vitamina D a todas las participantes, lo cual indica que dicha eficacia no está demostrada en ausencia de unas correctas concentraciones de calcio y vitamina D⁽⁴⁾.

Sería recomendable que los pacientes tratados con antirresortivos potentes tuvieran unas concentraciones adecuadas de vitamina D para reducir el riesgo de hipocalcemia.

TRATAMIENTO DE LA HIPOVITAMINOSIS D

No existe en la actualidad un consenso entre las distintas sociedades científicas a la hora de recomendar unas pautas de remplazo y suplementación de vitamina D. Como ya se ha comentado, para mantener una buena salud ósea y lograr los beneficios pleiotrópicos de la vitamina se requiere una concentración plasmática de 25(OH)D₃ superior a 30 ng/ml^(4,7).

Los suplementos de vitamina D más utilizados en la actualidad en los individuos adultos de edad avanzada son:

- Colecalciferol (vitamina D₃) en forma solución oral (25.000 UI).
- Colecalciferol asociado a calcio, en forma de comprimidos (800-1.000 UI).
- Calcifediol (25[OH]D₃) en forma de ampollas bebibles o cápsulas (16.000 UI).

Tabla 3 Pautas recomendadas de suplementación de vitamina D

Concentraciones plasmáticas de 25(OH)D ₃	Dosis recomendadas
10-20 ng/ml	Vitamina D ₃ 25.000 UI o 25(OH)D ₃ 0,266 mg cada 15 días durante 3 meses Seguir luego la misma dosis mensual
20-30 ng/ml	Vitamina D ₃ 25.000 UI o 25(OH)D ₃ 0,266 mg mensual
Superiores a 30 ng/ml	Individualizar el tratamiento según características/riesgo del paciente 800-1.000 UI diarias
Asociar suplementos de calcio si el aporte por la dieta es insuficiente	

- A la hora de determinar las dosis a administrar se debe tener en cuenta que el calcifediol es 1,5-2 veces más potente que el colecalciferol⁽³⁰⁾.

El aporte de vitamina D diaria recomendada por la mayor parte de las guías en individuos adultos, de edad avanzada, con osteoporosis o riesgo de fracturas es de 800 a 1.000 UI diarias⁽⁴⁾.

El suplemento podría administrarse diariamente o su equivalente semanal o mensual.

Este tipo de población es la que normalmente se trata en la consulta de traumatología, y en la mayor parte de los casos en los que se recomienda un suplemento se hace en forma de colecalciferol asociado a calcio de administración diaria.

Diversos trabajos han puesto de manifiesto que con esta forma de tratamiento no se consiguen las concentraciones recomendadas en gran parte de los pacientes. En un estudio transversal en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis realizado en Valencia, solamente el 27,7 % de las pacientes alcanzaban concentraciones de 30 ng/ml o superiores con un tratamiento combinado de calcio y vitamina D a las dosis comentadas. Sin embargo, este porcentaje mejoraba cuando se añadían suplementos de calcifediol⁽³¹⁾. En otro estudio de Bischoff-Ferrari, alcanzaban las concentraciones óptimas el 50 % de las pacientes con un suplemento diario de 800 UI de vitamina D₃⁽³²⁾. Probablemente estos suplementos de 800-1.000 UI de vitamina D₃ que se administran generalmente asociados a calcio sean insuficientes para alcanzar concentraciones óptimas, en especial en pacientes con valores por debajo de 20 ng/ml.

Por otra parte, como se ha comentado anteriormente, megadosis de vitamina D permiten alcanzar concentraciones ópti-

mas en todos los pacientes, pero paradójicamente generan un incremento en la incidencia de caídas y fracturas: así se ha demostrado con dosis de 500.000 UI de vitamina D₃ anuales⁽³³⁾, 60.000 UI de vitamina D₃ mensual y 45.000 UI de vitamina D₃ + 300 µg de 25(OH)D₃⁽²⁵⁾.

Tras analizar la información disponible, la pauta que se considera más adecuada para los pacientes que habitualmente se atienden en la consulta de traumatología, con antecedentes de osteoporosis y fracturas, sería la siguiente (TABLA 3):

- **Concentraciones plasmáticas de 25(OH)D₃ entre 10 y 20 ng/ml:** vitamina D₃ 25.000 UI o 25(OH)D₃ 0,266 mg cada 15 días durante 3 meses. Seguir con las mismas dosis mensuales posteriormente.
- **Concentraciones plasmáticas de 25(OH)D₃ entre 20 y 30 ng/ml:** vitamina D₃ 25.000 UI o 25(OH)D₃ 0,266 mg mensuales.
- **Concentraciones plasmáticas de 25(OH)D₃ superiores a 30 ng/ml:** evaluar el caso, considerar el estilo de vida, la dieta y, si se considera, suplementar con 800-1.000 UI de vitamina D₃ diarias o dosis mensuales de 25.000 UI de vitamina D₃ o 0,266 mg de 25(OH)D₃.

En pacientes con osteoporosis debe asegurarse el aporte adecuado de calcio, que podría conseguirse con la dieta o mediante suplementos farmacológicos (1.200-1.500 mg/día).

No es necesaria una monitorización estricta de las concentraciones plasmáticas de vitamina D₃. Puede realizarse un control a los 3-4 meses de iniciar el tratamiento para verificar si se han alcanzado los niveles adecuados y posteriormente un control anual de los mismos.

PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 86 años que llega al Servicio de Urgencias del hospital tras sufrir una caída casual en su domicilio, presentado dolor y deformidad en la extremidad inferior derecha.

Antecedentes personales

- Obesidad, hipertensión arterial y glaucoma.
- Prótesis de rodilla derecha de 4,5 años de evolución.
- Fractura de cadera derecha tratada mediante osteosíntesis endomedular a los 3 meses de la prótesis de rodilla.

Tras la fractura de cadera se inició tratamiento con ácido zoledrónico en infusión e.v. anual asociado a calcio (1.200 mg/día) y vitamina D₃ (800 UI/día). Se mantuvo el tratamiento durante 3 años, tras los que presentó una densidad mineral ósea con osteopenia en raquis lumbar y cuello femoral, sin nuevas fracturas, por lo que se suspendió el antirresortivo, continuando con calcio y vitamina D a las mismas dosis.

Exploración física

- Actitud en rotación externa y acortamiento del miembro inferior derecho.
- Cualquier movilización es dolorosa.
- Edema en muslo.
- No presenta signos de compromiso neurovascular.

Exploraciones complementarias

Se solicita radiografía de fémur derecho que muestra una fractura espiroidea por debajo de un clavo endomedular que portaba por la fractura de cadera previa, sin afectación de la prótesis de rodilla derecha (FIGURA 1A).

Juicio diagnóstico

Fractura peri-implante de fémur derecho.

Tratamiento

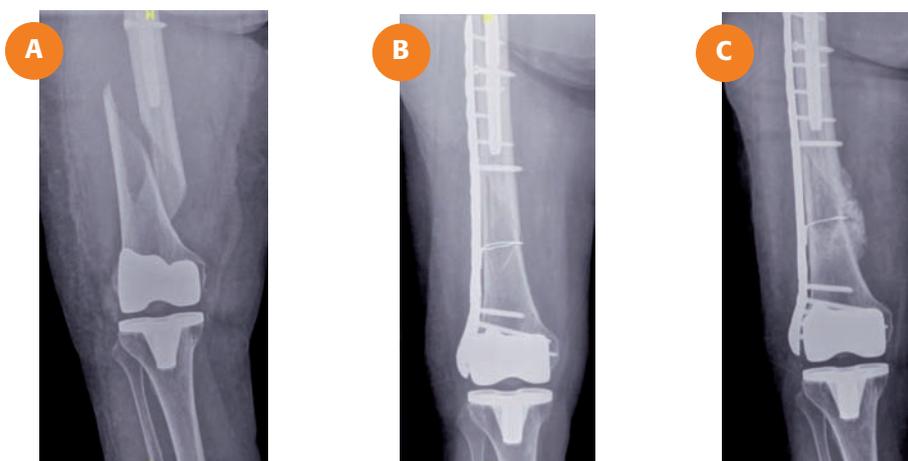
Se interviene quirúrgicamente a las 48 horas del ingreso, realizándose osteosíntesis mediante placa atornillada bloqueada.

Evolución inmediata y alta

El posoperatorio transcurre dentro de la normalidad y la paciente es dada de alta al tercer día del posoperatorio, autorizando bipedestación y marcha con andador según la tolerancia.

Se indica que siga con los tratamientos previos a la intervención además del analgésico y la profilaxis tromboembólica.

Figura 1 Fractura de fémur derecho. Tratamiento y seguimiento radiológico



Seguimiento en consultas externas

- **A las 10 semanas de evolución**, se realiza control radiográfico que muestra ausencia completa de callo a nivel del foco de fractura (**FIGURA 1B**). Clínicamente la paciente no presenta ninguna complicación, con molestias dentro de la normalidad.

Se realiza analítica: PTH 20 pg/ml; 25(OH)D₃ 24 ng/ml; calcemia normal.

Revisando radiografías previas de raquis dorsal, presenta dos acúñamientos vertebrales de características osteoporóticas.

Llegado este punto, consideramos que presenta deficiencia de vitamina D a pesar del tratamiento y que se trata de una paciente con alto riesgo de sufrir nuevas fracturas, además de no mostrar indicios de consolidación en la fractura actual. Por todo ello, se decide iniciar tratamiento con teriparatida y 25(OH)D₃ 0,266 mg mensuales, asociado al tratamiento con calcio y vitamina D que ya tomaba.

- **Tras 3 meses de tratamiento**, se realiza un nuevo control clínico y radiográfico. La paciente camina con andador sin dolor y presenta una movilidad de la rodilla derecha similar a antes de la fractura. La radiografía muestra callo de fractura abundante (**FIGURA 1C**).

- **A los 6 meses de tratamiento**, los niveles de PTH se mantienen dentro del rango de la normalidad y la concentración de 25(OH)D₃ es de 37 ng/ml. No se ha solicitado nueva densitometría.

- **Tras 1 año de evolución**, no han ocurrido nuevas fracturas y se ha recomendado seguir con el tratamiento pautado hasta completar 2 años. Probablemente al finalizar el tratamiento con teriparatida se le recomiende seguir con los suplementos de calcio y vitamina D junto a un antirresortivo.

COMENTARIO COORDINADOR

El caso que acompaña a este capítulo de recomendaciones en la práctica clínica aborda una realidad no excepcional como son las fracturas periprotésicas en pacientes portadores de osteosíntesis como tratamiento de una fractura de cadera osteoporótica.

En el caso que nos ocupa, llama la atención la ausencia de consolidación adecuada a las 10 semanas del nuevo procedimiento quirúrgico como consecuencia de esta segunda fractura.

Son varios los potenciales mecanismos implicados. El uso de anticatabólicos potentes como los bisfosfonatos endovenosos se ha asociado raramente a la aparición de fracturas atípicas femorales sin trauma desencadenante. Aunque no parece ser este nuestro caso, no puede excluirse que la importante reducción del remodelado óseo que causan estos anticatabólicos haya afectado adversamente, al menos en parte, a la formación de callo para la consolidación de la fractura.

Un adecuado estado del sistema hormonal D es esencial para una correcta mineralización ósea y, en casos de déficit, la suplementación es necesaria para una función ósea óptima.

Por lo tanto, parece razonable asegurar unas concentraciones de hormona D suficientes ante patología ósea, independientemente de la necesidad de otras medidas.

Por último, aunque son muy escasas y de poca calidad metodológica, algunas evidencias sugieren en casos como el que nos ocupa –fractura con ausencia de callo/no consolidación– el cambio de agentes anticatabólicos por anabólicos en el tratamiento de la osteoporosis; en cualquier caso, la presencia de fracturas vertebrales prevalentes, junto a la existencia de fracturas no vertebrales, hace que la paciente sea una excelente candidata a este tratamiento con teriparatida que debe acompañarse de los adecuados suplementos de calcio y vitamina D.

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). Patton CM, Powell AP, Patel AA. Vitamin D in Orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surg* 2012;20:123-9.
- (2). Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88: 491S-499S.
- (3). Etxebarria-Foronda I, Caeiro-Rey JR, Larrainzar R, et al. Tratamiento farmacológico para la Osteoporosis y su influencia en el proceso de consolidación de las fracturas. *Rev S And Traum y Ort* 2016;33(1/4): 21-38.
- (4). Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez S, Del Pino Montes J, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3;1:53-64.
- (5). Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *Bonekey Rep* 2014;3:495.
- (6). Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, et al. Crucial role of vitamin D in the musculoskeletal system. *Nutrients* 2016;8(6). pii: E319.
- (7). Jódar Gimeno E. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D: guías internacionales y nacionales. *Rev Osteoporos y Metab Miner* 2014;6(Supl 1):19-22.
- (8). Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
- (9). Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;111:23-45.
- (10). Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España: ¿realidad o mito? *Rev Osteoporos y Metab Miner* 2014;6:5-10.
- (11). Almirall J, Vaqueiro M, Baré ML, Anton E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25,503-9.
- (12). Pérez Castrillón JL, Niño Martín V. Niveles de vitamina D en población mayor de 65 años. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2008;17:1-4.
- (13). Quesada-Gómez JM, Díaz-Curiel M, Sosa-Henríquez M, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:175-7.
- (14). Gorter EA, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D deficiency in adult fracture patients: prevalence and risk factors. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016;42:369-78.
- (15). Sprague S, Petrisor B, Scott T, et al. What Is the Role of Vitamin D Supplementation in Acute Fracture Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Hypovitaminosis D and Supplementation Efficacy. *J Orthop Trauma* 2016;30:53-63.
- (16). Hernández JL, Olmos JM, Pariente E, et al. Influence of vitamin D status on vertebral fractures, bone mineral density, and bone turnover markers in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1711-7.
- (17). Maier GS, Seeger JB, Horas K, Roth KE, Kurth AA, Maus U. The prevalence of vitamin D deficiency in patients with vertebral fragility fractures. *Bone Joint J* 2015;97-B(1):89-93.
- (18). Zafeiris CP, Lyritis GP, Papaioannou NA, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of subsequent vertebral fractures after kyphoplasty. *Spine J* 2012;12:304-12.
- (19). Finnes TE, Lofthus CM, Meyer HE, et al. A combination of low serum concentrations of vitamins K1 and D is associated with increased risk of hip fractures in elderly Norwegians: a NOREPOS study. *Osteoporos Int* 2016;27:1645-52.
- (20). Fu X-M, Fan S-G, Li S-L, et al. Low 25(OH)D serum levels are related with hip fracture in postmenopausal women: a matched case-control study. *J Transl Med* 2015;13:388.
- (21). Johnson AL, Smith JJ, Smith JM, Sanzone AG. Vitamin D insufficiency in patients with acute hip fractures of all ages and both sexes in a sunny climate. *J Orthop Trauma* 2013;27(12):e275-e280.
- (22). Dhanwal DK, Sahoo S, Gautam VK, Saha R. Hip fracture patients in India have vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int* 2013;24:553-7.
- (23). Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. Med J* 2009;339:843-6.
- (24). Hill TR, Aspray TJ. The role of vitamin D in maintaining bone health in older people. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017;9:89-95.
- (25). Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline. *JAMA Intern Med* 2016;176:175.
- (26). Cummings SR, Kiel DP, Black DM. Vitamin D supplementation and increased risk of falling. *JAMA Intern Med* 2016;176:171.
- (27). Haines NM, Kempton L, Seymour R, et al. The effect of acute high-dose vitamin D supplementation on fracture union in patients with hypovitaminosis D: A pilot study. Tampa, FL: OTA; 2014.
- (28). Gorter EA, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D status and adult fracture healing. *J Clin Orthop Trauma* 2017;8:34-7.
- (29). Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. In: Avenell A, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014:CD000227.
- (30). Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:205-8.
- (31). Ivorra J, Valls E, Fernandez-Llanio Comella N, Chalmeta Verdejo I, Oliver Oliver MJ, Roman Ivorra JA. Monitorización de los valores séricos de vitamina D en mujeres con osteoporosis posmenopáusica tratadas con dosis habituales de vitamina D. *Med Clin (Barc)* 2012;138:199-201.
- (32). Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: Effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res* 2012;27:160-9.
- (33). Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.

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. 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 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-hidroxicálculo va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcitriol. - **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 calcitriol desde su precursor 7-desihidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyen la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - **Fenitoína, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - **Glucósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. - **Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat,** que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. - Algunos antibióticos, como la **penicilina, la neomicina y el cloranfenicol,** pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción 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/menores. La ingesta materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Páncreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hiperclosterolemia, hipercalcemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raros casos ($\geq 1/10.000$ 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 poluria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinores, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poluria, 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: rinores, 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, hiperclosterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos: la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingesta haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodilisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11C06. **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-hidroxicálculo; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos diana (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. **Efectos farmacodinámicos.** La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroideas: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** **Absorción.** El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75-80%. **Distribución.** El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (62,5 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por períodos prolongados. La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que la dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar a lo largo del tratamiento. **Eliminación.** El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Hipercálicidos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envase contenido 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).

