

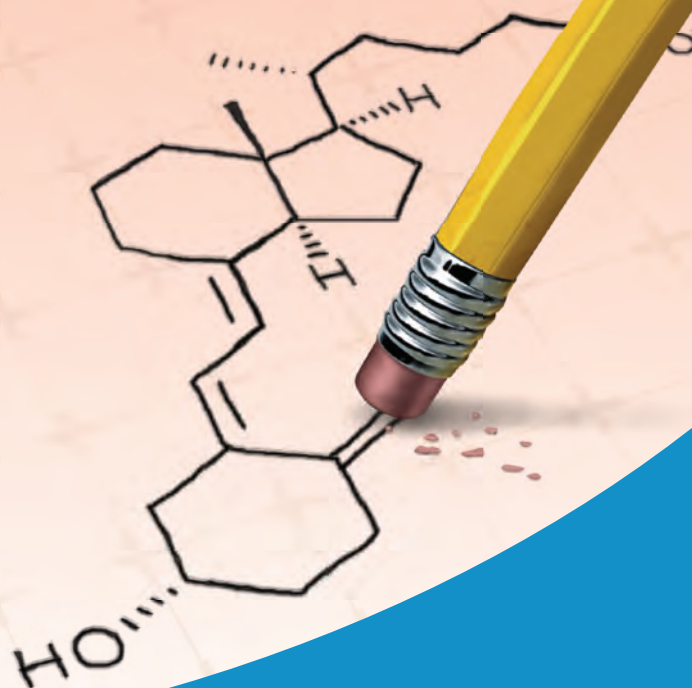
**SITUACIONES CLÍNICAS**

# Déficit de Vitamina D

## Uso de corticoides

**Dr. Esteban Jódar Gimeno**  
**Dra. Alicia Vicuña Andrés**

Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica  
Hospital Universitario Quirónsalud Madrid



# Uso de corticoides

Dr. Esteban Jódar Gimeno

Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica  
Hospital Universitario Quirónsalud Madrid

Dra. Alicia Vicuña Andrés

Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica  
Hospital Universitario Quirónsalud Madrid

La vitamina D es una hormona liposoluble imprescindible para el mantenimiento de la homeostasis del calcio y del fósforo. Procede en su mayor parte de la síntesis cutánea y en menor grado de la dieta en forma de colecalciferol. Sufre una primera hidroxilación hepática, transformándose en calcifediol (25[OH]D) y después es nuevamente hidroxilada en el riñón dando lugar a su metabolito activo, el calcitriol.

Su papel fundamental es incrementar la absorción intestinal de calcio y fósforo, favorecer la mineralización ósea y estimular la reabsorción renal de calcio<sup>1</sup>. Posee otras funciones implicadas en la regulación de fenómenos de transcripción, maduración celular y modulación de linfocitos B, T y macrófagos que le confieren importantes implicaciones para la salud<sup>2</sup>.

Existe controversia sobre los niveles óptimos de vitamina D en la población general. Algunos autores (*Institute of Medicine*) defienden que cifras mayores de 20 ng/ml son suficientes para el mantenimiento de la salud ósea<sup>3</sup>. Sin embargo, la mayoría de los expertos (*The Endocrine Society*, *The International Osteoporosis Foundation* [IOF] y la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral [SEIOMM]) abogan por cifras de entre 30 y 75 ng/dl para el mantenimiento de la salud ósea y extraósea, considerando entre 20 y 30 ng/dl situación de insuficiencia<sup>4-6</sup>.

Diversas situaciones (Tabla 1) pueden desencadenar deficiencia de 25(OH)D. Algunos de los fármacos que más comúnmente se han asociado a este déficit son los glucocorticoides (GC).

TABLA 1

### Entidades clínicas asociadas al déficit de vitamina D

Déficit de ingesta
Inadecuada exposición solar
Malabsorción <ul style="list-style-type: none"><li>• Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, insuficiencia pancreática...</li><li>• Cirugía</li></ul>
Defectos en la 25-hidroxilación <ul style="list-style-type: none"><li>• Cirrosis biliar y hepática</li><li>• Fármacos: anticonvulsivantes, antirretrovirales, glucocorticoides y tuberculoestáticos.</li></ul>
Defectos en la 1 $\alpha$ -25 hidroxilación <ul style="list-style-type: none"><li>• Insuficiencia renal grave</li><li>• Hipoparatiroidismo y pseudohiperparatiroidismo</li><li>• Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo I (VDDR-I)</li><li>• Raquitismo hipofosfatémico</li><li>• Osteomalacia inducida por tumores</li></ul>
Fallos en la respuesta al calcitriol <ul style="list-style-type: none"><li>• Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo II (VDDR-II)</li></ul>
Pérdida renal y de proteínas transportadoras en el síndrome nefrótico
Enfermedades crónicas (inflamatorias, diabetes mellitus, obesidad)

Adaptado de Holland E<sup>8</sup>

## Glucocorticoides: mecanismo de acción, usos y efectos adversos

Los GC son fármacos ampliamente utilizados por su importante efecto antiinflamatorio, inmunosupresor, antialérgico y citolítico, constituyendo uno de los pilares terapéuticos de múltiples enfermedades (Tabla 2). Su mecanismo de acción se debe principalmente a la inhibición de:

- Citocinas proinflamatorias: interleucina (IL)-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferón gamma (IFN-g) y factor estimulante de colonias granulocíticas y macrófagos (GM-CSF).
- La acumulación de macrófagos y neutrófilos en focos inflamatorios.
- Expresión de moléculas de adhesión endoteliales y de activador de plasminógeno.
- Síntesis de autacoides y de enzimas lisosomales en las reacciones de fase aguda.
- Degranulación y respuesta de los mastocitos a la IgE.
- Expansión clonal y citotoxicidad espontánea mediada por células T<sup>9</sup>.

Por el contrario, existen múltiples efectos adversos derivados de su uso (Tabla 3). Entre ellos, uno de los más importantes es la osteoporosis (OP) inducida por glucocorticoides.

TABLA 2

### Enfermedades más frecuentes en las que se emplea corticoterapia

<b>Reumatológicas</b>	Poliarteritis nodosa, polimialgia reumática, lupus eritematoso sistémico, arteritis temporal
<b>Gastrointestinales</b>	hepatitis crónica autoinmune, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn
<b>Hematológicas</b>	Anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica
<b>Oncológicas</b>	Leucemia linfocítica, linfomas
<b>Infeciosas</b>	neumonías graves, meningitis
<b>Broncopulmonares</b>	Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>Renales</b>	Algunas formas de glomerulonefritis
<b>Dermatológicas</b>	Pénfigos, eccemas
<b>Alérgicas</b>	Anafilaxia, rinitis alérgica
<b>Endocrinológicas</b>	Insuficiencia suprarrenal, tiroiditis

Adaptado de Marazuela M<sup>7</sup>

TABLA 3

### Efectos adversos más frecuentes de los glucocorticoides sistémicos

<b>Óseos</b>	Osteoporosis Osteonecrosis	<b>Dermatológicos</b>	Fragilidad capilar, hematomas Acné Hirsutismo, hipertrichosis Estrías Adelgazamiento cutáneo
<b>Cardiovasculares</b>	Hipertensión arterial Dislipemia Arteriosclerosis Arritmias	<b>Neuropsiquiátricos</b>	Depresión Euforia Insomnio/acatisia Psicosis/manía Pseudotumor cerebri
<b>Endocrinológicos</b>	Insuficiencia suprarrenal Síndrome de Cushing Diabetes mellitus	<b>Musculares</b>	Miopatía
<b>Oftalmológicos</b>	Cataratas Hipertensión ocular Exoftalmos	<b>Sistema inmune</b>	Aumento riesgo infecciones típicas Infecciones oportunistas Herpes zóster
<b>Gastrointestinales</b>	Gastritis Úlceras pépticas Esteatohepatitis Pancreatitis	<b>Sistema reproductivo y genitourinario</b>	Crecimiento intrauterino retardado Amenorrea infertilidad

Adaptado de Saag KG, Furst DE<sup>10</sup>

## Glucocorticoides, deficiencia de vitamina D y metabolismo mineral óseo

En la actualidad, la insuficiencia de 25(OH)D afecta a más de la mitad de la población española. Su prevalencia aumenta en grupos de riesgo como mujeres posmenopáusicas osteoporóticas (76%) e incluso hasta el 100% en ancianos con fracturas osteoporóticas. A pesar de la ventaja climatológica, la cifra se asemeja al resto de países europeos<sup>6</sup>.

Es de especial interés la presencia del déficit de 25(OH)D en pacientes en tratamiento con GC. La mayoría de los estudios revelan que estos pacientes presentan concentraciones <25(OH)D con respecto a controles sanos y subóptimas para la prevención de la OP inducida por GC<sup>11</sup>.

Como hemos mencionado previamente, el propio uso de corticoides puede producir niveles disminuidos de 25(OH)D. Por otro lado, sabemos que tanto el déficit de vitamina D como el uso de GC de forma independiente suponen un aumento de la resorción ósea. Es por ello, que la prevención de dicho déficit supone una importante tarea en este grupo de pacientes.

**Se recomienda que tanto los niveles de calcio como los de 25(OH)D sean evaluados antes de iniciar el tratamiento con GC, así como la realización una densitometría ósea<sup>12,13</sup>.**

El principal efecto de los GC sobre el hueso deriva del aumento de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos y de la estimulación de los osteoclastos. Pueden producir también hipogonadismo y disminución de los factores de crecimiento óseos y sus proteínas transportadoras<sup>14</sup>.

Existen también otros efectos sobre el metabolismo de la vitamina D y el calcio que contribuyen a esta pérdida de masa ósea<sup>15</sup>:

- ▶ Aumentan el catabolismo del calcitriol estimulando su enzima inactivadora, la 24-hidroxilasa.
- ▶ Disminuyen la expresión del canal de calcio en el duodeno disminuyendo su absorción intestinal.
- ▶ El déficit de 25(OH)D, junto con el balance negativo de calcio descrito anteriormente, desencadenan un hiperparatiroidismo secundario.
- ▶ Existe un aumento de peso y obesidad derivada del tratamiento con GC. La vitamina D queda acumulada en el tejido adiposo, reduciéndose su biodisponibilidad.
- ▶ El propio estado inflamatorio de la enfermedad de base puede contribuir a perpetuar esta situación.

La pérdida de masa ósea inducida por GC es precoz y acusada durante los primeros meses y más lenta y mantenida en tratamientos prolongados. Va a depender de la dosis, la duración y la presencia de otros factores (Tabla 4). Las fracturas pueden ocurrir con mayor densidad mineral ósea (DMO) que en pacientes con OP posmenopáusica. Dosis >7,5 mg/día de prednisona administradas durante periodos prolongados, disminuyen la DMO en columna vertebral y en cadera<sup>16</sup>. Sin embargo, en otros trabajos la exposición prolongada a dosis menores (2,5-5 mg/día) también se ha asociado a un incremento del riesgo de fractura<sup>17</sup>.

**Es difícil establecer con exactitud la dosis por debajo de la cual los corticoides pueden considerarse seguros, la tendencia actual es considerar 5 mg/día<sup>18</sup>.**

TABLA 4

**Factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis inducida por GC**

- Edad avanzada (> 60 años)
- Índice de masa corporal <24
- Artritis reumatoide, polimialgia reumática, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar crónica, trasplante
- Tabaco
- Consumo excesivo de alcohol
- Caídas frecuentes
- Polimorfismos del receptor de GC que le confieren mayor sensibilidad
- Antecedentes de fractura previa
- Antecedentes familiares de fractura de cadera
- Dosis y duración del tratamiento
- Aumento de expresión de 11 $\beta$ -HSD1 (enzima activadora)
- Tratamiento intravenoso con GC
- Disminución previa de la DMO

Adaptado de Weinstein RS<sup>12</sup>**Tratamiento con vitamina D en pacientes con glucocorticoides**

Las recomendaciones sobre los requerimientos de vitamina D necesarios en la población adulta difieren entre los distintos organismos. La IOF recomienda dosis de 800 a 1.000 UI/día de colecalciferol (3-4 gotas de calcifediol al día), aunque este consumo podría aumentar hasta 2.000 IU/día en individuos con obesidad, osteoporosis, exposición solar limitada, malabsorción o fármacos que aumenten el catabolismo como los GC<sup>5</sup>. Otros autores, recomiendan dosis mayores, de hasta 2.000-3.000 UI/día (8-9 gotas de calcifediol al día o 16.000 UI a la semana) en este tipo de pacientes<sup>6</sup>.

Pese a tratarse de pacientes de riesgo, las dosis iniciales recomendadas por el *American College of Rheumatology* (ACR) para la prevención de la OP inducida por GC son también de 800-1.000 UI/día de colecalciferol (3-4 gotas de calcifediol al día o 16.000 UI cada 2-3 semanas) y 1.200-1.500 mg de calcio en aquellos pacientes que inicien tratamiento con GC a cualquier dosis durante más de tres meses<sup>19</sup>. Aun así, exponen que probablemente sean necesarios ajustes y dosis mayores para conseguir concentraciones >30 ng/dl.

Por ello, si la concentración se encuentra en grado de insuficiencia, podría ser adecuado tratar con dosis de calcifediol de 16.000 UI semanales durante 5 semanas y quincenales durante otras 5 semanas. En caso de deficiencia se recomiendan dosis mayores de 16.000 UI semanales durante 8-10 semanas<sup>20</sup>.

Generalmente, el tratamiento con vitamina D y calcio no es suficiente para prevenir la desmineralización ósea, por lo que en determinados casos es necesario asociar tratamiento

TABLA 5

**Recomendaciones generales para la prevención de la osteoporosis inducida por GC**

- Mínima duración posible del tratamiento
- Aporte suficiente de vitamina D y calcio
- Utilizar una terapia alternativa si es posible
- Utilizar GC tópicos o inhalados si el cuadro lo permite
- Realizar ejercicio físico moderado para prevenir la atrofia muscular
- Evitar alcohol y tabaco
- Medidas para evitar caídas

Adaptado de Rosen HN, Saag KG<sup>21</sup>

antirresortivo. Los fármacos de primera elección son los bisfosfonatos (alendronato, risedronato, zoledronato).

La SEIOMM recomienda tratamiento en mujeres posmenopáusicas y varones >50 años con dosis de prednisona  $\geq$ 5 mg/día (o equivalentes) durante más de tres meses. En mujeres premenopáusicas y varones <50 años, solo está indicado si existen fracturas previas, la DMO es muy baja o la dosis de GC muy elevada. El tratamiento debe mantenerse tanto tiempo como el enfermo reciba prednisona a dichas dosis<sup>18</sup>.

El ACR, sin embargo, recomienda la utilización de fármacos antirresortivos en mujeres posmenopáusicas o varones >50 años en función del riesgo de fractura mayor osteoporótica (estimado por el método FRAX).

Cuando la OP es severa (T-score <-3,5), en presencia de OP y fracturas o bien en caso de no poder administrarse bisfosfonatos se recomienda tratamiento con teriparatida<sup>18</sup>.

**Bibliografía**

- Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364:248-54.
- Quesada JM, Sosa M. Nutrición y Osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3;4:165-82.
- Ross AC, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
- Holick MF, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- Dawson-Hughes B, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
- Gómez de Tejada Romero MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:53-64.
- Marazuela M. Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. *Endocrinol Nutr* 2005;52:215-23.
- Holland E. Glucocorticoids in clinical practice. *Fam Pract* 1991;32:512-9.
- Serra HA, et al. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico. *Medicina* (Buenos Aires) 2012;72:158-70.
- Saag KG, Furst DE. Major side effects of systemic glucocorticoids. *Walthman* (MA): UpToDate; 2017 8/5/2017. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
- Davidson ZE, Walker KZ, Truby H. Glucocorticosteroids and 25(OH)D Status. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:738-44.
- Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Bone Disease. *N Engl J Med* 2011;365:62-70.
- Rosen HN. Pathogenesis, clinical features, and evaluation of glucocorticoid-induced osteoporosis. [Monografía en Internet]. *Walthman* (MA): UpToDate; 2017 11/5/2017. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
- Aguado Acín MP. Osteoporosis inducida por glucocorticoides: ¿que hay de nuevo? *Reumatol Clin* 2007;3 Supl 1:3-8.
- Canalis E, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos International* 2007;18:1319-28.
- Verstraeten A, Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986;45:852-7.
- Van Staa TP, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
- González-Macías J, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticóide y del varón. SEIOMM (3a versión actualizada 2014). *Rev Clin Esp* 2015;215:515-26.
- Grossman JM, et al. American College of Rheumatology 2010. Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2010;62:1515-26.
- Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clin (Barc)* 2014;142:125-31.
- Rosen HN, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Walthman* (MA): UpToDate; 2017 8/5/2017. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.



# HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

## La vitamina D todos

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol. • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal. • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Via oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. - Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalcemia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). - Litiasis cálcica. - Hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** - Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, 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 diuréticos, 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-hidroxilasa va a activarse por la parathormona, 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 aumenta 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 colestero: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir calcifediol desde su precursor 7-desidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - **Fenitoína, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - **Glucósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. - Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la **colestiramina**, el **colestipol** o el **orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. - Algunos antibióticos, como **la penicilina**, la **neomicina** y el **cloranfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosos, por antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos 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 progresa se puede producir anorexia. **Trastornos hepatobiliares:** 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: nefrocálculos 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](http://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, hiperosfatemia 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, hipotenia (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, nefrocálculos, 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, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodilísis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. Mecanismo de acción. La vitamina D tiene dos formas principales: D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y D<sub>3</sub> (colecalciferol). La vitamina D<sub>3</sub> se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D<sub>2</sub> debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos 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 fósforo 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 Periodo de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de Al-Al o en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia). **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 Euros (PVP IVA).

Fecha de elaboración del material. Julio 2017

# HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

NUEVA Y ÚNICA  
presentación de  
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

Calcifediol 250  
250HD<sub>3</sub> CALCIDIOL CALCI  
Calcidiol Calcifediol  
Calcifediol CALCIDIOL 250HD  
250HD<sub>3</sub> 250HD<sub>3</sub>  
CALCIDIOL Ca  
Calcifediol CALCI  
250HD<sub>3</sub> CAL  
Calcifediol C diol 25  
ID<sub>3</sub> CALCIDIOL alcifediol  
IDIOL 250 250HD<sub>3</sub>  
D<sub>3</sub> Calcifediol iol Calci  
IOL CALCI 250HD<sub>3</sub> CALCIDI  
250HD<sub>3</sub> Calcidiol  
cifediol CALCIDIOL Calcifediol  
Calcidiol 250HD<sub>3</sub> Calcidi  
CALCIFEDIOL CALCIDIOL

35  
años

DE EXPERIENCIA  
EN LA PREVENCIÓN  
Y TRATAMIENTO DE LA  
HIPOVITAMINOSIS D

## Calcifediol, la vitamina D siempre

RENTABILIDAD

53% AHORRO\*

FINANCIADO POR EL SNS



APTO PARA  
CELÍACOS

SIN  
LACTOSA

Cada cápsula contiene 16.000 UI (0,266 mg)



10 cápsulas blandas

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