

SITUACIONES CLÍNICAS

Déficit de Vitamina D

Osteoporosis

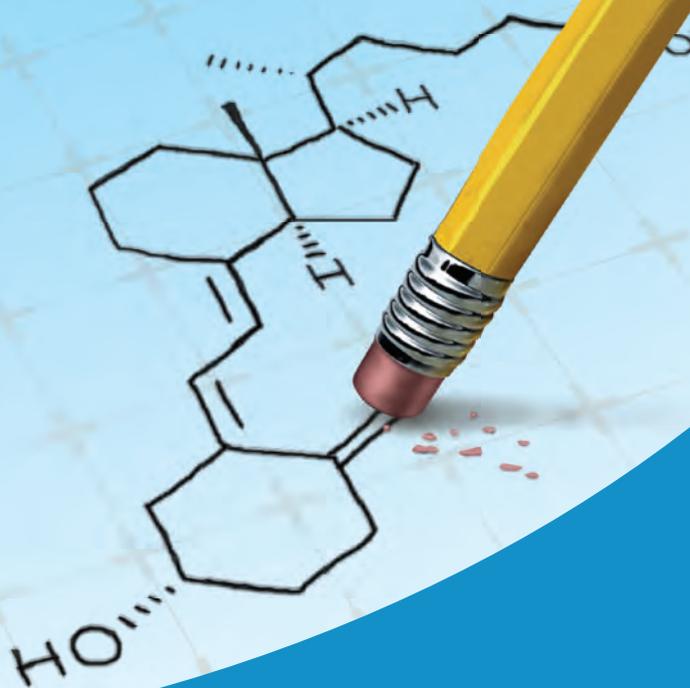
Dra. Rebeca Reyes García^{1,2}

Dr. Pedro Mezquita Raya^{1,2}

DUE. Alejandra de Torres Sánchez²

¹Unidad de Endocrinología y Nutrición.
Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería

²Servicio de Endocrinología. Clínica San Pedro. Almería



Osteoporosis

La osteoporosis (OP) es una enfermedad frecuente, que afecta al 30 % de las mujeres tras la menopausia. El riesgo de fractura estimado a lo largo de la vida es del 15-20 % para la fractura de cadera, y del 50 % para cualquier fractura¹. Las consecuencias de la fractura de cadera son un deterioro de la calidad de vida y pérdida de autonomía, así como un incremento de la morbimortalidad¹.

Las fracturas vertebrales también se asocian a una mayor morbimortalidad, y son un fuerte predictor del desarrollo futuro de otras fracturas por fragilidad. Además, pueden causar dolor crónico, cifosis y peor calidad de vida. Diferentes enfermedades de elevada prevalencia como la diabetes tipo 2 y el hipertiroidismo suponen un riesgo de fractura aumentado².

Diagnóstico de osteoporosis: ¿cómo y a quién?

El diagnóstico de OP se realiza mediante la densitometría dual de rayos X (DXA), realizada en columna y cadera, estableciéndose su diagnóstico si existe un valor de **T-score** en cualquiera de las localizaciones **<-2,5 desviaciones estándar (DE)** (Tabla 1)³. Otros métodos, como los ultrasonidos, no están validados para el diagnóstico.

La presencia de una densidad mineral ósea (DMO) baja, especialmente en la cadera, es un importante factor de riesgo de fractura: por cada descenso de 1 DE, el riesgo de fractura aumenta en 2-3 veces⁴. Las recomendaciones para realizar una DXA varían según las diferentes sociedades científicas^{5,6}, como se muestra en la Tabla 2.

TABLA 2

Indicaciones de realización de densitometría

Grupo	Evidencia
Mujeres >65 años, varones >70 años	Recomendación de expertos
Cualquier edad + factores de riesgo de osteoporosis	Evidencia B
Tratamiento con corticoides (>3 meses, >7,5 mg prednisona o equivalente)	Evidencia A

Recomendaciones de la International Osteoporosis Foundation y de la American Society for Bone and Mineral Research^{5,6}.

La presencia de una fractura por fragilidad (vertebral, de cadera, o cualquier fractura que ocurra con un traumatismo mínimo o tras una caída desde la propia altura) conlleva el diagnóstico de OP establecida, y no es imprescindible realizar la densitometría para el diagnóstico ni para iniciar el tratamiento (Tabla 1)³. Los pacientes con una fractura reciente por fragilidad tienen un riesgo especialmente elevado de sufrir nuevas fracturas, por lo que son candidatos a iniciar tratamiento para la OP.

En los últimos años se ha propuesto una evaluación más exhaustiva del riesgo de fractura para valorar la necesidad de tratamiento para la OP, más allá del valor aislado de DMO. Para ello se ha propuesto utilizar **escalas de riesgo de fractura**, como la escala **FRAX**, que permite definir mejor el riesgo de fractura y puede utilizarse con o sin valor de DMO. El umbral de tratamiento propuesto según los valores de la escala FRAX es del 20 % para cualquier fractura y del 3 % para la fractura de cadera³.

TABLA 1

Diagnóstico de osteoporosis

Prueba	Criterio	Consideraciones
<ul style="list-style-type: none">Historia clínicaRadiografía lateral de columna	<ul style="list-style-type: none">Antecedente de fractura por fragilidadFractura vertebral en radiografía	<ul style="list-style-type: none">Si existe fractura por fragilidad previa, no es imprescindible realizar DXA para iniciar tratamiento
DXA	<ul style="list-style-type: none">T-score <-2,5Z-score <2 en pre-menopáusicas y varones <50 años	<ul style="list-style-type: none">Mayor asociación con riesgo de fractura para DMO femoral
FRAX	<ul style="list-style-type: none">>3 % para fractura de cadera, >20 % para cualquier fractura	<ul style="list-style-type: none">Puede utilizarse sin valor de DMO

DXA: densitometría dual de rayos X; DMO: densidad mineral ósea. Adaptado de referencia³.

Tratamiento farmacológico de la OP

Existen diferentes opciones de tratamiento farmacológico que deben individualizarse según las características y preferencias del paciente.

El **algoritmo de tratamiento** propuesto por la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral es el siguiente⁷:

- 1. Si el riesgo de fractura es elevado** (definido como 2 o más fracturas vertebrales), se recomienda tratamiento con teriparatida durante 24 meses. Posteriormente se continuará con tratamiento antirresortivo (bisfosfonatos o denosumab). Es muy importante administrar un fármaco antirresortivo al terminar el tratamiento con teriparatida, ya que el efecto de este fármaco sobre la DMO es reversible.
- 2. Si existe un riesgo de fractura bajo** (mujer <65 años, T-score femoral >-2,5, sin fractura previa), puede iniciarse tratamiento con un agonista selectivo de receptores estrogénicos, SERM (raloxifeno o bazedoxifeno).
- 3. En todos los casos puede optarse por el tratamiento estándar:** alendronato o risedronato, o bien denosumab o zoledronato intravenoso si existen problemas de adherencia, que son muy frecuentes con los bisfosfonatos orales⁸. También se prefiere el tratamiento con denosumab o zoledronato en ancianos, en presencia de comorbilidades, o si el riesgo de fractura de cadera es elevado (>75 años).

Aunque en los últimos años ha habido cierta preocupación por los potenciales efectos adversos graves asociados al tratamiento con bisfosfonatos⁹ (fractura atípica de fémur, osteonecrosis mandibular), estos son extremadamente infrecuentes, por lo que los beneficios del tratamiento de la OP en pacientes con un riesgo de fractura elevado hacen que la relación riesgo-beneficio sea favorable.

Cribado y tratamiento del déficit de vitamina D

En los sujetos con osteoporosis es de especial relevancia la **evaluación de las concentraciones de vitamina D y su tratamiento en caso de existir déficit**. El Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Óseo de la SEEN, en un posicionamiento recientemente publicado¹⁰, recomienda el cribado de déficit de vitamina D en individuos con factores de riesgo, entre los que figuran la OP.

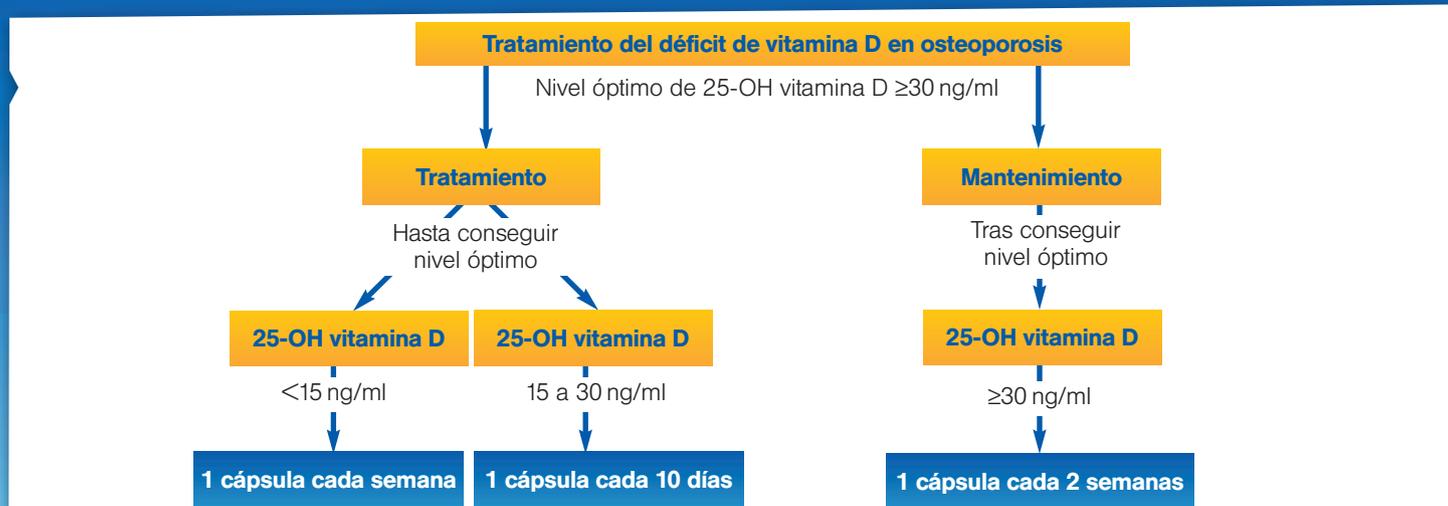
Además, se sugiere **monitorizar las concentraciones séricas de 25-OH vitamina D (25OHD)** para valorar la respuesta al tratamiento en intervalos cada 3-4 meses hasta alcanzar las concentraciones adecuadas de 25OHD, y posteriormente cada 6 meses. **Las concentraciones óptimas de 25OHD en sujetos con OP son entre 30 y 50 ng/ml¹⁰.**

En nuestro país existe la posibilidad de tratar el déficit de vitamina D con 25OHD, calcifediol, o con vitamina D₃, colecalciferol. La 25OHD es más hidrofílica, tiene una vida media más corta, más rápida en su comienzo de acción y es de 3 a 6 veces más potente para elevar las concentraciones séricas de 25OHD^{11,12}. Se han estudiado diferentes pautas de tratamiento, con resultados similares en las concentraciones séricas de 25OHD para las pautas diarias, semanales, mensuales, bimensuales e incluso trimestrales¹³. Sin embargo, **en patologías crónicas como la OP son de especial relevancia la posología y la forma de administración, ya que pueden mejorar el cumplimiento terapéutico (Figura 1).**

Además, en nuestra experiencia, la administración en cápsulas en lugar de preparaciones líquidas, tanto en gotas como en viales, es preferida en la mayoría de los casos. Por otra parte, y según la Ficha Técnica¹⁴, la presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22 % más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas, lo que podría facilitar la normalización del déficit de vitamina D de forma más precoz.

FIGURA 1

Algoritmo de tratamiento del déficit de vitamina D en osteoporosis



Asegurar ingesta de calcio adecuada

Las concentraciones inadecuadas de 25OHD, <20 ng/ml, son un factor reconocido que determina una menor respuesta al tratamiento de la OP³. Este aspecto es de especial relevancia en el tratamiento con bisfosfonatos¹⁵, por lo que la consecución de concentraciones de 25OHD >20 ng/ml, y preferiblemente >30 ng/ml, es fundamental para obtener una adecuada respuesta al tratamiento antiosteopórotico.

Duración del tratamiento de la OP

El tratamiento con teriparatida puede mantenerse durante un máximo de 24 meses, y después deberá iniciarse un tratamiento antirresortivo. En lo que respecta a la duración del tratamiento con bisfosfonatos, las recomendaciones actuales³ indican que en pacientes que reciben tratamiento con bisfosfonatos durante 3 años en el caso de zoledronato, o 5 años para alendronato, solo debe continuarse el tratamiento si la DMO en cuello femoral persiste por debajo de -2,5 DE (T-score <-2,5) o en caso de historia de fractura vertebral y T-score femoral <-2,0. En el resto de casos, se recomienda suspender el tratamiento y reevaluar periódicamente.

Estas recomendaciones no son aplicables a otros fármacos anticatabólicos de amplio uso como risedronato e ibandronato. Además, solo se refieren a mujeres con OP posmenopáusica, ya que se basan en datos de estudios realizados en este grupo de pacientes. Por último, es necesario establecer qué seguimiento debemos realizar tras la suspensión del tratamiento. Así, aunque se recomienda la monitorización periódica de la DMO con DXA y la determinación de marcadores de remodelado óseo, desconocemos cuáles son los intervalos ideales para realizar estas pruebas y qué criterios debemos seguir para reintroducir el tratamiento¹⁶.

La duración ideal del tratamiento con denosumab no está establecida, aunque existen datos que confirman su eficacia y seguridad hasta 10 años de tratamiento¹⁷. Sin embargo, algunos autores recomiendan valorar la evolución tras 3-5

años de tratamiento, retirando el tratamiento si se ha conseguido una mejoría suficiente^{18,19}. Tras suspender el tratamiento con denosumab, dado que el efecto de este fármaco es reversible, es fundamental administrar un tratamiento antirresortivo (SERM, zoledronato en dosis única)^{7,18}.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

El objetivo del tratamiento de la OP es evitar las fracturas, por lo que este es uno de los principales indicadores de una correcta respuesta al tratamiento. **Para conseguir una respuesta adecuada es fundamental asegurar un cumplimiento terapéutico correcto, tanto del tratamiento de la OP como del consumo de calcio y del tratamiento con vitamina D.** Además, antes de valorar la respuesta, es necesario mantener el tratamiento al menos durante 1 año. Tras estas consideraciones, se distinguen tres situaciones¹⁵:

- 1. Respuesta inadecuada:** en aquel paciente que presenta una fractura incidente y un descenso de la DMO (superior al coeficiente de variación de la DXA, habitualmente 1-2%). Se recomienda cambiar la modalidad de tratamiento, optando por bisfosfonatos intravenosos, denosumab o teriparatida.
- 2. Respuesta posiblemente inadecuada:** si se observa una fractura incidente o un descenso de la DMO. Se recomienda valorar un cambio de tratamiento.
- 3. Respuesta adecuada:** no se producen fracturas incidentes y se observa un aumento de la DMO. En ese caso se mantiene el tratamiento.

En conclusión, el tratamiento de la OP, como el de otras enfermedades, necesita individualizarse considerando las características y preferencias de cada paciente. La evaluación de la relación riesgo/beneficio y la participación del paciente en la toma de decisiones debe ser la norma en nuestra práctica clínica habitual.

Bibliografía

- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359(9319):1761-7.
- Reyes-García R, García-Martín A, Varsavsky M, et al. [Update of recommendations for evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine and nutritional conditions. Working Group on Osteoporosis and Mineral Metabolism of the Spanish Society of Endocrinology]. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(5):e47-56.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al; NOF. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312(7041):1254-9.
- ISCD_OP-combined: ISCD_final.qxd.qxd - ISCD2007 Official Positions-Combined-Adult and Pediatric.pdf [Internet]. [cited 2017 Oct 5]. Available from: <https://www.iscd.org/wp-content/uploads/2012/10/ISCD2007OfficialPositions-Combined-AdultandPediatric.pdf>
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al; Scientific Advisory Board of ESCO and the Committee of Scientific Advisors of IOF. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):23-57.
- Osteoporosis posmenopáusica: tratamiento - guiseiommm_v4_2014_c.pdf [Internet]. [cited 2017 Oct 5]. Available from: http://seiommm.org/wp-content/uploads/2017/01/guia-seiommm_v4_2014_c.pdf
- Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamson B, Agnusdei D, Brandi ML, Cooper C, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2017;28(3):767-74.
- Khosla S, Shane E. A Crisis in the Treatment of Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2016;31(8):1485-7.
- Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017;64 Suppl 1:7-14.
- 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(1):160-9.
- Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, et al. Vitamin D3 and calcitriol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:205-8.
- Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3430-5.
- 80095_ft.pdf [Internet]. [cited 2017 Oct 5]. Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/80095/80095_ft.pdf
- Diez-Pérez A, González-Macias J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *Osteoporos Int* 2008;19(11):1511-6.
- Reyes García R, García Martín A, Muñoz-Torres M. Treatment holidays in patients with postmenopausal osteoporosis: whom and when? *Endocrinol Nutr* 2012;59(10):573-4.
- Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet* 2017;5(7):513-23.
- Tsourdí E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017;105:11-7.
- Anagnostis P, Paschou SA, Mintzioti G, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas* 2017;101:23-30

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 digitales, 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-hidroxisilva va a activarse por la parathormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. - **Cálculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. - En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. - Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. - Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. - El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. - **Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-desidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que 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 disminuyan la absorción 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 el **penicilina, la neomicina y el cloranfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - **Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - **Corticosteroides:** contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas durante el embarazo. **Lactancia.** El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/nios. 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: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinoreya, 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 periodos 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, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinoreya, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retraso del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: 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 D₂ debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxisilva; 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 de los osteos. En 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 blister de Al-Al o en blister de PVC/PVDC-Al. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia). **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 Euros (PVP IVA).

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

NUEVA Y ÚNICA
presentación de
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

Calcifediol 250
250HD₃ CALCIDIOL CALCI
Calcidiol Calcifediol
Calcifediol CALCIDIOL 250HD₃
250HD₃ 250HD₃
CALCIDIOL Ca
Calcifediol CALCI
250HD₃ CAL
Calcifediol C
ID₃ CALCIDIO
IDIOL 250
D₃ Calcifediol
IOL CALC
250HD₃ Calcifediol
Calcifediol CALCIDIOL
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.

 FAES FARMA

HIDR101775000618