

VITAMINA D

.....

MANUAL DE USO

en la
práctica
clínica

.....

Coordinadores:

Alejandro Muñoz Jiménez
Esteban Rubio Romero

*Servicio de Reumatología.
Hospital Universitario
Virgen del Rocío. Sevilla*

VITAMINA D

.....
**MANUAL
DE USO**
en la
**práctica
clínica**
.....

EDITA:  *Entheos*

©2018 GRUPO EDITORIAL ENTHEOS, S.L.U.

Avda. Cerro del Águila, 2. Edificio 3 - Planta 4 - Puerta 11
28703 San Sebastián de los Reyes. Madrid

e-mail: entheos@editorialentheos.com **web:** www.editorialentheos.com

ISBN: 978-84-697-6910-2

D.L.: M-13375-2018

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Índice

1. Conocimiento actual de la fisiología y papel de la vitamina D	5
2. Uso de la vitamina D en Pediatría	27
3. Uso de la vitamina D en el paciente con osteoporosis	43
4. Uso de la vitamina D en el paciente con riesgo cardiovascular	55
5. Uso de la vitamina D en el paciente con enfermedad autoinmune reumática	67
6. Uso de la vitamina D en el paciente anciano	83
7. Uso de la vitamina D en el paciente con nefropatía	95
8. Uso de la vitamina D en el paciente oncológico	105
9. La vitamina D en la nutrición del siglo XXI	117



1

Conocimiento actual de la fisiología y papel de la vitamina D

Cecilia Gallego Casado

*MIR, Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

Francisco Ruiz Ruiz

*Servicio de Medicina Interna.
Hospital San Juan de Dios. Bormujos, Sevilla*

Miguel Ángel Mangas Cruz

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

Fisiología de la vitamina D

Qué es la vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble que, aunque se llama “vitamina”, en realidad es una hormona con funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas¹.

Las fuentes naturales de vitamina D en los alimentos son escasas, fundamentalmente pescado azul como la sardina o el atún y la yema de huevo. El ergocalciferol (vitamina D2) es la forma principal que encontramos en los alimentos. Sin embargo, la mayor parte de la vitamina D procede de la biosíntesis en la piel por acción de la luz solar, un proceso extraordinariamente eficiente que produce colecalciferol, conocido también como calciferol o vitamina D3².

Existen otras formas de vitamina D, como el calcitriol o calcifediol que se sintetizan en el organismo. Para adquirir su forma activa, la vitamina D se metaboliza en el hígado mediante su hidroxilación a 25-hidroxivitamina D, 25(OH)D, o calcifediol y en el riñón, tras una segunda hidroxilación a 1,25(OH)D o calcitriol, la vitamina D activa^{1,3}.

Denominaciones o formas de la vitamina D	
Ergocalciferol	Vitamina D2
Colecalciferol o calciferol	Vitamina D3
Calcifediol o calcidiol	25(OH)D o 25(OH)D3
Calcitriol o vitamina D activa	1,25(OH)D o 1,25(OH)D3

El principal papel de la vitamina D en el organismo es la regulación de la absorción intestinal de calcio y el mantenimiento de la homeostasis ósea y muscular a través de la modulación del

metabolismo del calcio y el fósforo (funciones endocrinas). Además, la vitamina D presenta acciones autocrinas y paracrinas, regulando la proliferación y la diferenciación celular¹.

Síntesis cutánea

La forma endógena de la vitamina D, el colecalciferol o vitamina D₃, se sintetiza en la piel gracias a la exposición a la luz ultravioleta (UV). El precursor es el esteroide 7-dehidrocolesterol o provitamina D₃ que se convierte a previtamina D₃ en la membrana plasmática de los queratinocitos mediante una acción fotoquímica. Posteriormente se isomeriza a vitamina D₃ en un proceso regulado por la temperatura cutánea y que puede tardar varias horas¹.

La síntesis de vitamina D en la piel es un proceso regulado de forma que, cuando el nivel de vitamina D₃ producido es suficiente, la previtamina D₃ puede transformarse en lumisterol o taquisterol, dos formas inertes sin funcionalidad, o bien puede volver a convertirse en el precursor 7-dihidrocolesterol. Además, la vitamina D₃ se puede degradar a formas inactivas como el suprasterol I y II⁴.

La luz UV procedente del sol (longitud de onda 290-315 nm) se absorbe de forma diferente en función de la latitud y de la época del año. La ropa, el cristal, los pigmentos cutáneos o los protectores solares son barreras que interfieren en la absorción de la luz en la piel y, por tanto, afectan a la producción de vitamina D³.

También existen otros factores que influyen en la síntesis de vitamina D en la piel, tanto medioambientales o externos como personales o intrínsecos⁵. Por ejemplo, el bronceado de la piel por la acumulación de melanina en los queratinocitos determina una menor absorción de energía por el 7-dehidrocolesterol. Por otro lado, la edad es uno de los factores inversamente relacionados con la cantidad de 7-dehidrocolesterol disponible en la piel y, por tanto, condiciona la producción de vitamina D⁶.

Tabla 1
Factores que condicionan la producción de vitamina D

Piel	La melanina regula la RUV que penetra en las capas epidérmicas con más alta concentración de 7-dehidrocolesterol; piel oscura menor producción.
Edad	La edad disminuye la disponibilidad de 7-dehidrocolesterol. La mayor superficie corporal por talla de los niños favorece la síntesis.
Índice de masa corporal	La obesidad parece asociar niveles de 25(OH)D más bajos.
Cremas protectoras	El uso de protectores solares en todos los paseos del niño puede limitar la producción de vitamina D.
Hora del día, estación del año, latitud	Condicionan el ángulo cenital solar y la radiación efectiva para la síntesis de vitamina D. El sol del mediodía tiene más RUV-B en el espectro adecuado (280-320 nm).
Polución, nubosidad, ozono	Dificulta la penetrabilidad de la RUV-B eficaz para la síntesis de vitamina D.

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D o calcifediol; RUV: radiación ultravioleta; RUV-B: radiación ultravioleta tipo B.

Extraído de Alonso MA, Prieto ML. 2010⁷.

Fuentes dietéticas

El contenido de vitamina D de los alimentos es escaso. Las principales fuentes dietéticas de esta vitamina son los pescados grasos como el atún, el arenque, el bacalao o el salmón, especialmente el hígado, y en menor medida, los huevos y productos lácteos³.

Con el fin de promover la ingesta adecuada de vitamina D en la población, y debido principalmente al bajo consumo de pescados grasos en las dietas habituales, algunos alimentos se suplementan con vitamina D³.

La legislación vigente en cada país puede condicionar el aporte de vitamina D en la dieta. Por ejemplo, en España las fórmulas adaptadas para la alimentación de los niños están fortificadas con vitamina D⁷ y algunos alimentos como la margarina, el yogur, la leche o los zumos, también¹.

La forma de cocinar los alimentos también influye en los niveles de vitamina D que aportan al organismo. Por ejemplo, freír el pescado disminuye el contenido en vitamina D del plato⁷.

Metabolismo

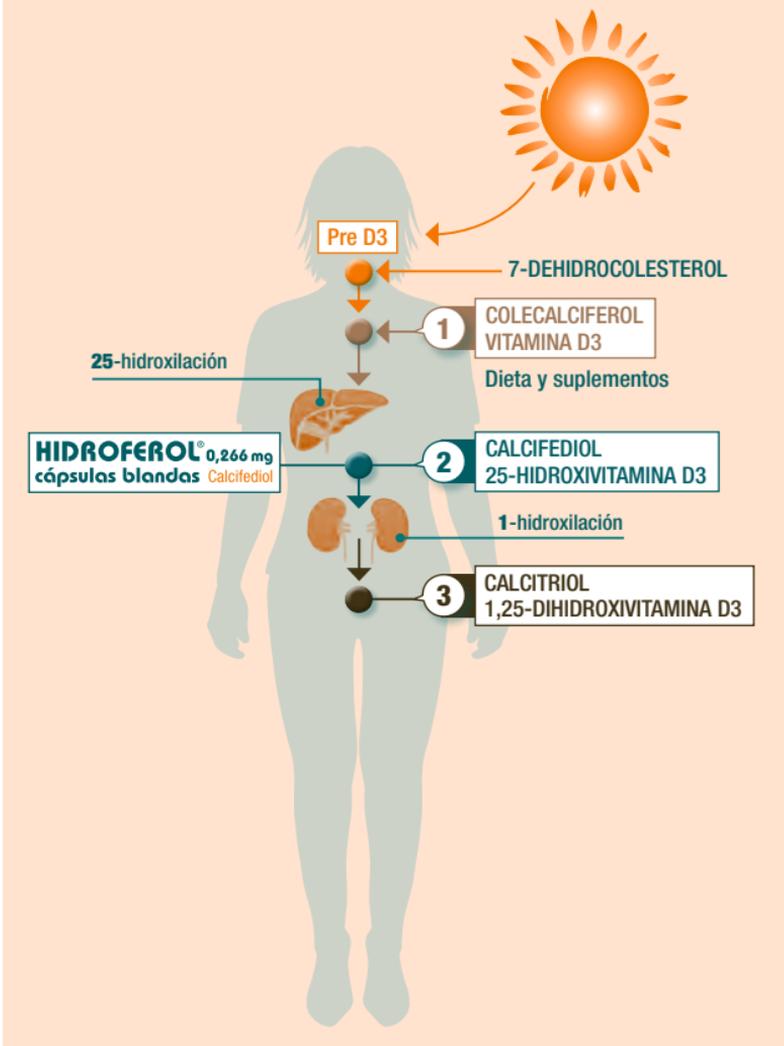
Para adquirir su forma activa en el organismo, la vitamina D requiere del paso por el hígado donde se metaboliza dando lugar al calcifediol o 25(OH)D mediante hidroxilación de la vitamina D₃ por medio de la enzima 25- α -hidroxilasa.

Los niveles plasmáticos de calcifediol son un buen reflejo de los depósitos de vitamina D y dependen tanto del aporte dietético como de la síntesis endógena.

El siguiente paso para conseguir una molécula activa tiene lugar en el riñón, concretamente en el túbulo renal, donde se da una segunda hidroxilación por medio de la enzima 1- α -hidroxilasa que produce el calcitriol o 1,25-dihidroxi-vitamina D [1,25(OH)₂D], un metabolito mucho más potente que el calcifediol. Este paso está regulado de forma muy estricta, activado por la hipocalcemia, la hipofosfatemia y la hormona paratiroidea (PTH) e inhibido por la acción del propio calcitriol^{1,3}.

En resumen, el calcifediol es la forma mayoritaria de la vitamina D en la sangre, mientras que la 1,25(OH)₂D es la forma más activa^{1,8}.

Figura 1
Esquema del metabolismo de la vitamina D



Acciones de la vitamina D: clásicas y no clásicas

Los diferentes metabolitos de la vitamina D que circulan por el organismo lo hacen formando un complejo con una proteína conocida como DBP, que tiene una alta homología con la albúmina, la principal proteína plasmática¹. Así, por ejemplo, el calcifediol llega y penetra en los glomérulos del riñón unido a DBP y,

por otro lado, el complejo $1,25(\text{OH})_2\text{D}-\text{DBP}$ entra en las células diana a través de receptores específicos localizados en la membrana plasmática. Una vez en el citoplasma, el complejo se separa y se libera la vitamina D que difunde al núcleo, donde se localiza principalmente su receptor específico, RVD¹. Este receptor se activa al unirse la vitamina D y se une a diferentes regiones del ADN para regular la transcripción genética. Este efecto genómico de la vitamina D puede tardar horas o incluso días^{9,10}. Sin embargo, la vitamina D también puede actuar a través de receptores RVD localizados en determinadas zonas de la membrana y conllevar efectos no genómicos, más rápidos, de minutos a horas¹¹.

La vitamina D activa ejerce sus funciones mediante la unión a su receptor (RVD), que se encuentra localizado en varios tejidos, principalmente en hueso, aparato digestivo y riñón, donde se producen las acciones “clásicas” de la vitamina D¹². La más importante es el mantenimiento de los valores fisiológicos de calcio y fósforo que permitan una buena mineralización ósea, la transmisión neuromuscular y las funciones metabólicas. La vitamina D favorece la absorción del calcio y del fósforo en el intestino y favorece su liberación desde los depósitos óseos al torrente sanguíneo^{3,7}.

Entre los efectos no genómicos de la vitamina D destacan la secreción de insulina en el páncreas, la modulación de la actividad de los condrocitos en la placa de crecimiento, la captación intestinal de calcio, el crecimiento y diferenciación de las células de músculo liso vascular y de los queratinocitos, y la apertura de canales de calcio y cloro voltaje dependientes en el osteoblasto¹.

Además de en el riñón, la enzima $1-\alpha$ -hidroxilasa se expresa en otros órganos como la piel, el folículo piloso, los ganglios linfáticos (macrófagos), la mama, el colon, la médula adrenal, el páncreas, el cerebro o la placenta^{12,13}. Sin embargo, es fundamental que los valores de $25(\text{OH})\text{D}$ sean normales para dar sustrato a la $1-\alpha$ -hidroxilasa extrarrenal y que pueda producir calcitriol en niveles funcionales³. La vitamina D puede ejercer su función hor-

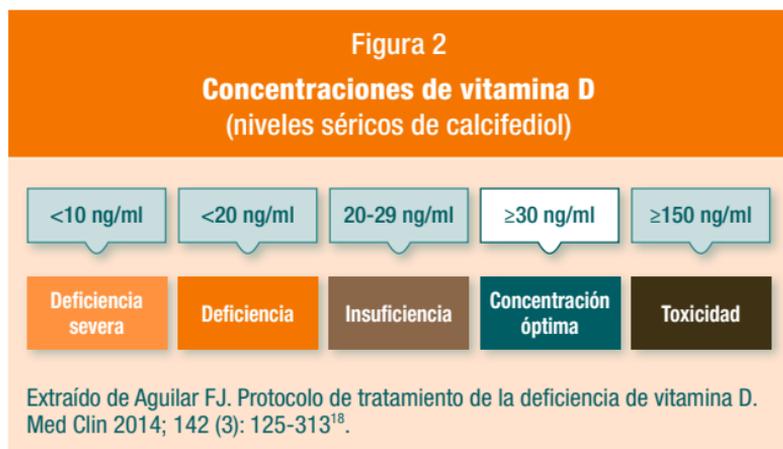
monal autocrina o paracrina en estos órganos y dar lugar a las conocidas como acciones “no clásicas”^{9,10}. Entre estas acciones se engloban la regulación de la secreción hormonal, de la respuesta inmune y de la proliferación y diferenciación celular¹².

- A nivel de secreción hormonal, la vitamina D inhibe la síntesis y secreción de PTH, estimula la secreción de insulina y disminuye la apoptosis de la célula beta pancreática mediada por citoquinas¹².
- A nivel de respuesta inmune, la vitamina D puede jugar un papel relevante en la inmunidad innata y adquirida. Es capaz de estimular la diferenciación de monocitos-macrófagos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos. Además, puede inhibir la producción de inmunoglobulinas, promover el desarrollo de linfocitos T supresores, disminuir la actividad de los linfocitos T inflamatorios y reducir la proliferación de las células T-helper que producen citoquinas y activan a los macrófagos^{1,12}.
- A nivel de proliferación y diferenciación celular destacan sus acciones anticancerígenas que pueden ser interesantes en el control del crecimiento de varios tipos tumorales, ya que son muchos los tejidos capaces de expresar el receptor de la vitamina D¹².

Definición del déficit de vitamina D

El indicador más importante del estado nutricional de la vitamina D es la medida de los niveles plasmáticos de la 25(OH)D que presenta una vida media de 3 semanas^{3,12}. Sin embargo, no existe un consenso para definir los rangos de referencia que permitan diferenciar entre estados de deficiencia y suficiencia de vitamina D^{3,14,15}. En el año 2010, el Instituto de Medicina americano fijó el déficit en una concentración inferior a 12 ng/mL y la insuficiencia en niveles inferiores a 20 ng/mL¹⁵. Un año después, la *Endocrine Society* subió estos valores a 20 ng/mL y 29 ng/mL, respectivamente¹⁶ y otros autores recomiendan unos niveles óptimos entre 40 y 60 ng/mL¹⁷. La Sociedad Española de Investiga-

ción Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y sociedades afines han determinado como suficientes los niveles de vitamina D mayores de 30 ng/ml y han fijado el déficit en niveles por debajo de 20 ng/mL¹⁴.



Medir los niveles de 25(OH)D puede resultar complicado debido a la naturaleza hidrofóbica de la molécula, su alta afinidad por la proteína DBP, la baja concentración plasmática, del orden nanomolar, por las interferencias que producen otros metabolitos hidroxilados y, principalmente, porque no existe un método de referencia validado y definido. Esto hace que en cada laboratorio se usen metodologías distintas lo que repercute en la heterogeneidad de las medidas realizadas en cada uno de los estudios clínicos¹².

Los rangos de referencia para la 25(OH)D que se utilizan en la actualidad están basados en estudios poblacionales, por lo que resultan muy variables. Una opción para establecer un nivel de referencia válido podría ser buscar el umbral por debajo del cual se detecten efectos adversos en el metabolismo fosfocálcico e hiperparatiroidismo secundario o por encima del cual el tratamiento con vitamina D reduce la PTH³. Se consideran niveles deseables de vitamina D a aquellos que están en torno a los 75 nmol/L (30 ng/mL), ya que es en este punto cuando la administración de vitamina D exógena no consigue aumentar los niveles de calcitriol ni reducir los de PTH¹⁹.

En base a todas discrepancias, las recomendaciones de los requerimientos diarios recomendados se han ido modificando en las últimas décadas²⁰. El Instituto de Medicina americano se basó en el grado de insuficiencia <20 ng/ml de 25(OH)D para establecer las recomendaciones de RDA (*Recommended Dietary Allowance*: Ración Diaria Recomendada)¹⁵. Sin embargo, un artículo publicado en 2016 determinó que se había aplicado de forma incorrecta la RDA en estas recomendaciones y estableció más adecuado para la población general la aplicación del EAR (*Estimated Average Requirements*: Media Estimada de Requerimientos), que es la mediana en la distribución de los requerimientos humanos y equivale a la ingesta que cubre las necesidades de la mitad de la población y que se corresponde con un valor igual o inferior a 16 ng/mL. Según estos criterios, el déficit de vitamina D en la población general sería bastante menor del que se había estimado previamente²¹. Actualmente se recomienda la ingesta de 600 UI diarias de vitamina D en un adulto sano²², aunque son muchos los autores que consideran estas cifras insuficientes para conseguir unos niveles óptimos de vitamina D²³.

En los estudios realizados en los últimos años se han identificado diferentes factores de riesgo de hipovitaminosis D, entre los que destaca la exposición solar inadecuada, o bien el exceso de protección solar^{3,24}.

El déficit de vitamina D puede aparecer cuando se alteran las condiciones normales de la síntesis cutánea, como suele suceder en los siguientes casos:

- Baja exposición a la luz solar: sobre todo en personas inmovilizadas o con movilidad reducida como lactantes y ancianos o debida al uso de ropas que cubran todo el cuerpo y la cara³.
- Latitud y estación del año: durante el invierno se reduce en gran medida la síntesis de vitamina D porque la mayoría de la radiación UV es absorbida por la atmósfera³.
- Pigmentación cutánea: a mayor concentración de melanina, menor producción de vitamina D³.

- Uso de protectores solares: pueden limitar la producción de vitamina D hasta en un 97,5%²⁵.
- Edad avanzada: además de reducirse la síntesis cutánea se ve afectada la hidroxilación renal, por lo que los niveles de calcifediol disminuyen incluso en ancianos sanos²⁶.

El déficit de vitamina D también puede deberse a alteraciones en el metabolismo del calcio y de la vitamina D debidos a una malabsorción, típica de enfermedades intestinal, hepática y pancreática, como la celiaquía o la enfermedad inflamatoria intestinal. La cirrosis biliar y hepática pueden afectar a la 25-hidroxilación de la vitamina D₃ y, por tanto, reducir los niveles de 25(OH)D en el organismo. También puede verse alterado este proceso por el uso de fármacos como anticonvulsivos o tuberculostáticos. De igual forma, las alteraciones renales pueden afectar a la segunda hidroxilación necesaria para producir el calcitriol, por ejemplo, una insuficiencia renal grave³.

Las dietas bajas en calcio aumentan la PTH e incrementan los valores de calcitriol que, por mecanismos de retroalimentación negativa, pueden provocar la degradación de la 25(OH)D, agravando el déficit de vitamina D, ya que son los niveles de calcifediol los que se miden en las pruebas diagnósticas. Por el contrario, si se ingieren cantidades elevadas de calcio se puede suprimir la PTH, reduciendo la síntesis de 1,25(OH)₂D y provocando un efecto “ahorrador” de vitamina D³.

El déficit de vitamina D es muy variable entre las diferentes poblaciones: personas sanas, adultos enfermos o ancianos, sanos e independientes o institucionalizados, donde puede llegar a suponer el 80%³.

Las medidas preventivas del déficit de vitamina D se deben enfocar en aquellas personas que presenten mayor riesgo de desarrollarlo por diferentes motivos. Entre los grupos más importantes destacan^{3,12}:

- Pacientes hospitalizados.
- Pacientes con inmovilización prolongada.

- Ancianos que viven en residencias.
- Pacientes con cáncer.
- Pacientes con enfermedades cutáneas que no deben exponerse al sol.
- Pacientes con problemas de malabsorción gastrointestinal o intolerancia al gluten o la lactosa.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes con osteoporosis.
- Pacientes con enfermedad hepática y renal crónica.
- Pacientes con hiperparatiroidismo.
- Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis y otras enfermedades granulomatosas.
- Pacientes con linfomas.
- Personas de piel morena.
- Tratamientos como anticomiciales, glucocorticoides, antifúngicos y retrovirales.
- Personas con obesidad.

Morbimortalidad asociada al déficit de vitamina D

Como se ha apuntado previamente, la vitamina D participa en la absorción intestinal del calcio y fósforo. En casos de deficiencia, la matriz ósea no se mineraliza adecuadamente y, como consecuencia, aparecen enfermedades óseas²⁷. Sin embargo, como la vitamina D no tiene solo funciones calciotrópicas, el déficit se ha relacionado con numerosas enfermedades como tumores, patologías autoinmunes, diabetes mellitus tipo 2, infecciosas y enfermedades cardiovasculares^{1,8}.

En situaciones de déficit de vitamina D, el aumento de PTH promueve la movilización del calcio de los huesos, su reabsorción

renal y la síntesis de calcitriol, causando fosfaturia. Si la situación se cronifica se puede provocar una descompensación de la relación entre el calcio y el fósforo que afecte directamente a la mineralización⁷.

Las enfermedades típicas relacionadas con el déficit de vitamina D son el raquitismo en los niños, y en los adultos, el espectro que varía desde la osteomalacia al hiperparatiroidismo secundario, con pérdida de masa ósea, mayor riesgo de caídas y de fracturas¹. Algunos estudios apuntan también a un efecto sobre la función neuromuscular que se ha relacionado con mayor riesgo de caídas en ancianos³.

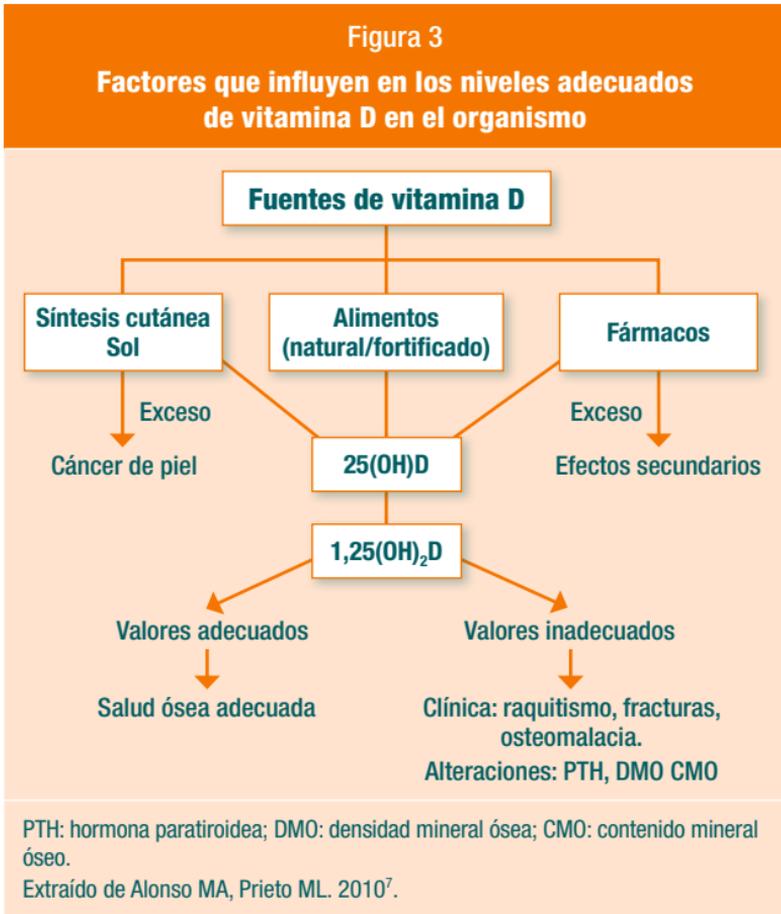
Por otro lado, el déficit de vitamina D se ha vinculado a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, lo que se ha asociado a sus efectos sobre el crecimiento y la diferenciación de las células del músculo liso vascular, la síntesis de citoquinas inflamatorias o la regulación del sistema renina-angiotensina. Además, la vitamina D participa en la síntesis y liberación de insulina en el páncreas, por lo que la deficiencia se ha relacionado con el desarrollo de diabetes, tanto tipo I como tipo II, y un peor control metabólico. Enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico también se han relacionado con hipovitaminosis D. Por último, un déficit de vitamina D se asocia a mayor riesgo y peor pronóstico en algunos tipos de cáncer, como el de mama, próstata y colon¹.

Recientemente se han publicado varios estudios que relacionan el déficit de vitamina D con mayor mortalidad asociada a varias patologías diferentes, aunque no se pueden considerar concluyentes por el tamaño insuficiente y otras limitaciones metodológicas.

Un estudio publicado en 2016 encontró una relación directa entre déficit de vitamina D y mortalidad, con un OR (*odds ratio*) de mortalidad a los 30 días de 1,49 (1,04-2,14) para insuficiencia y 1,92 (1,30-2,85) para la deficiencia de vitamina D²⁸.

Cómo evitar el déficit de vitamina D

La prevención del déficit de vitamina D se puede conseguir prolongando la exposición a la luz solar, incluyendo alimentos fortificados en la dieta o utilizando suplementos³.



En cuanto a las recomendaciones sobre la exposición solar, no se ha establecido un grado suficiente y seguro para mantener un nivel óptimo de vitamina D⁷. Holick estimó que la exposición solar de cara, brazos y manos de 2 a 3 veces por semana durante unos 5 minutos en verano, primavera u otoño podría ser suficiente para sintetizar vitamina D en niveles adecuados²⁹. Otro estudio aumenta la recomendación a 15 minutos durante el mediodía en personas con fototipo II³⁰ y en otro el tiempo de exposición

recomendado era de 30 minutos al mediodía en verano³¹. Sin embargo, prolongar tanto el tiempo de exposición a los rayos solares puede ser contraproducente por sus efectos deletéreos sobre el ADN, lo que puede asociarse a mayor riesgo de cáncer de piel³². Probablemente, recomendar mantener al menos 3 horas diarias de exposición solar no directa, evitando las horas centrales del día, y con ropa usual puede ser suficiente para alcanzar unos valores adecuados de vitamina D sin incrementar el riesgo de cáncer de piel¹².

Para evitar los efectos nocivos de la exposición solar, la suplementación oral con vitamina D tendría la ventaja de aportar las necesidades óptimas de la vitamina. Los suplementos de vitamina D consiguen reducir las concentraciones de PTH, disminuir el remodelamiento óseo, aumentar la densidad mineral ósea y reducir el riesgo de fracturas³.

Existen diferentes presentaciones de vitamina D de uso comercial para tratar la hipovitaminosis: ergocalciferol (vitamina D2), colecalciferol (vitamina D3), calcifediol [25(OH)D] y calcitriol [1 α ,25(OH)₂D₃], este último de uso hospitalario. Si la reposición se realiza con calcifediol, se requieren dosis menores, presenta un inicio de acción más rápido y una duración de 2-3 semanas³. Comúnmente se considera que la vitamina D2 es menos efectiva que la vitamina D3, por lo que se triplica su dosis para conseguir el mismo efecto³³. Hay trabajos que demuestran que calcifediol [25(OH)D] es más efectivo que la vitamina D3 (colecalciferol), puesto que induce un aumento más rápido y sostenido de los de los valores séricos de 25(OH)D³⁴. El calcifediol es útil principalmente en enfermedades hepáticas porque no requiere su paso por el hígado³. Por otro lado, un estudio considera que colecalciferol es hasta un 87% más potente para elevar y mantener las concentraciones séricas de 25(OH)D que ergocalciferol³⁵. El calcitriol presenta un rápido inicio de acción y una vida media aproximada de 6 horas. En este caso, el calcitriol es útil en pacientes con insuficiencia renal aunque se asocia a mayor riesgo de hipercalcemia que justifica la necesidad de vigilar estrechamente a los pacientes tratados³.

Tabla 2
Suplementos comercializados para tratar el déficit de vitamina D

Principio activo	Dosificación	Presentación	Nombre comercial
Calcifediol	0,266 mg	Cápsula blanda	Hidroferol
	0,1 mg/ml	Solución gotas	Hidroferol
	0,266 mg	Ampollas bebibles	Hidroferol
	3 mg	Solución oral	Hidroferol
Colecalciferol	10.000 UI/ml	Solución oral	Deltius
	25.000 UI/2,5 ml	Solución oral	Deltius
	20.000 UI/ml	Solución oral	Vitamina D3 Kern
	800 UI	Comprimido	Pharma Divisun
	100.000 UI	Solución oral	Videsil
	25.000 UI	Solución oral	Videsil

Se recomienda una ingesta diaria mínima de vitamina D en la población general para evitar la hipovitaminosis de 600 UI/día en personas menores de 70 años y 800 UI/día en mayores de esa edad. La ingesta debe incrementarse al menos un 50% en personas susceptibles y un 150% durante el embarazo y la lactancia¹².

Tabla 3
Recomendación de ingesta de vitamina D según la condición de salud

	Dosis recomendada de vitamina D	Duración del tratamiento
Población general <60 años	600 UI/día	
Población general >60 años	800 UI/día	
Para tratar deficiencia grave	1.000-2.000 UI/día	4-6 semanas
Para tratar deficiencia grave con dosis de carga	50.000 UI/día + mantenimiento 800 UI/día	7 días + mantenimiento
Para tratar osteomalacia	Dosis altas durante 6-12 meses	
Para tratar pacientes con gastrectomía y malabsorción	Dosis altas durante 6-12 meses	

La dosis recomendada en los casos más graves de déficit de vitamina D está entre 1.000 y 2.000 UI de vitamina D al día, durante las primeras 4-6 semanas, o bien tratar con una dosis de carga de 50.000 UI/día durante 7 días seguida de dosis de mantenimiento. Para tratar la osteomalacia se necesitan dosis altas durante un período de tiempo prolongado, entre 6 y 12 meses, al igual que en pacientes con gastrectomía y malabsorción. El tratamiento de mantenimiento se suele hacer con 800 UI/día³.

Conclusiones

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud más frecuente de lo que se piensa. Se relaciona tanto con problemas de salud ósea como con otras patologías como las cardiovasculares, la diabetes o algunas autoinmunes, e incluso el cáncer. Es importante conocer las poblaciones de riesgo y recomendar a los pacientes una exposición solar adecuada, para incrementar la síntesis cutánea de la vitamina D, y una mayor ingesta en la dieta. Ante la escasez de la vitamina D en los alimentos es recomendable el uso de suplementos de vitamina D que permitan conseguir niveles óptimos para la salud.

Bibliografía

1. Costanzo P, Salerni, H. Hipovitaminosis D: afectaciones no clásicas. Revista argentina de endocrinología y metabolismo 2009; 46 (1): 3-23.
2. Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. J Cell Biochem 2003; 88: 296-307.
3. Marazuela M. Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento Endocrinol Nutr 2005; 52 (5): 215-23.
4. Webb A, De Costa B, Holick M. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D₃ by causing its photodegradation. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 882-7.
5. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. Prog Biophys Mol Biol 2006 Sept; 92 (1): 17-25.

6. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981; 211: 590-3.
7. Alonso MA, Prieto ML. Profilaxis con vitamina D. Recomendaciones en la lactancia. *An Pediatr Contin* 2010; 8 (4): 212-6.
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
9. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
10. Barsony J, Prufer K. Vitamin D receptor and retinoid X receptor interactions in motion. *Vitamins and Hormones* 2002; 65: 345-76.
11. Huhtakangas J, Olivera C, Bishop J, et al. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1,25(OH)2D-vitamin D3 *in vivo* and *in vitro*. *Mol Endocrinol* 2004; 18 (11): 2660-71.
12. Calle Pascual AL, Torrejón MJ. La vitamina D y sus efectos “no clásicos”. *Rev Esp Salud Pública* 2012; 86: 453-9.
13. Zehnder D, Bland R, Williams M, et al. Extrarenal expression of 25-hidroxyvitaminD3-1-alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86 (2): 888-94.
14. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo. Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3; 1: 53-64.
15. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors Washington (DC): National Academies press (US). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>.
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-30.
17. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: Global perspective. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 468-83.
18. Aguilar FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clin* 2014; 142 (3): 125-31.
19. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press 2010.
20. Reichrath J. Skin cancer prevention and UV-protection: how to avoid vitamin D-deficiency? *Br J Dermatol* 2009; 161: 54-60.

21. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency - Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med* 2016; 375: 1817-20.
22. Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010.
23. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-56.
24. Querings K, Reichrath J. A plea for detection and treatment of vitamin D deficiency in patients under photoprotection, including patients with xeroderma pigmentosum and basal cell nevus syndrome. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 219.
25. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165-8.
26. Van der Wielen RPJ, Lowik MRH, Van der Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-10.
27. Parfitt AM. Vitamin D and the pathogenesis of rickets and osteomalacia. *Vitamin D*. San Diego: Academic Press 1997; 56: 939-56.
28. Graedel L, Merker M, Felder S, et al. Vitamin D deficiency strongly predicts adverse medical outcome across different medical inpatient populations: results from a prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: 1-11.
29. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 87-98.
30. Kroll MH, Bi C, Garber CC, et al. Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0118108.
31. Webb AR, Kift R, Berry JL, Rhodes LE. The vitamin D debate: translating controlled experiments into reality for human sun exposure times. *Photochem Photobiol* 2011; 87: 741-5.
32. Petersen B, Wulf HC, Triguero-Mas M, et al. Sun and ski holidays improve vitamin D status, but are associated with high levels of DNA damage. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2806-13.
33. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Nov; 89 (11): 5387-91.
34. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stocklin 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 Jan; 27 (1): 160-9.

35. Heaney RP, Recker RR, Grote J, et al. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. J Clin Endocrinol Metab 2011 Mar; 96 (3): E447-52.



2

Uso de la vitamina D en Pediatría

María De la Torre Santiago

*Servicio de Gastroenterología, Hepatología
y Nutrición Pediátricas.*

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Alejandro Rodríguez Martínez

*Servicio de Gastroenterología, Hepatología
y Nutrición Pediátricas.*

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

José Carlos Salazar Quero

*Servicio de Gastroenterología, Hepatología
y Nutrición Pediátricas.*

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

La importancia de la vitamina D en la salud del niño

La vitamina D tiene un gran impacto en la salud infantil, tanto en la actual como en la futura. Además de los beneficios ampliamente demostrados en la salud ósea, la vitamina D está implicada en muchas de las funciones fisiológicas del organismo, como la modulación de la función inmunológica o el desarrollo pulmonar, lo que la convierte en uno de los principales focos de interés en el estudio de la salud pediátrica¹⁻³.

La importancia de la vitamina D para la prevención del raquitismo en la infancia está bien documentada, consecuencia de su papel en la mineralización esquelética². Además, son varias las investigaciones que apuntan que los valores adecuados de vitamina D pueden proteger frente a enfermedades de varios tipos, como la diabetes, la hipertensión o el cáncer, aunque se requieren nuevos estudios que profundicen en este aspecto^{1,4}.

La vitamina D es fundamental para el correcto funcionamiento del sistema inmune innato y adaptativo. Sus efectos antivirales y antibacterianos se deben principalmente a su implicación en la quimiotaxis, función y diferenciación de macrófagos y monocitos⁵. A nivel de sistema inmune innato, la vitamina D juega un papel importante en la protección frente a las infecciones en los neonatos, una población especialmente vulnerable⁶.

Aunque la principal fuente de vitamina D es la exposición a la luz solar, no siempre se consiguen niveles suficientes de vitamina D y puede ser necesario utilizar suplementos diarios, sobre todo en los primeros meses de vida e incluso durante la infancia y la adolescencia⁴.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la controversia sobre los aportes necesarios de vitamina D para mantener el estado de salud de los niños, lo que ha supuesto la publicación de numerosos estudios y posicionamientos de las sociedades científicas¹. De hecho, aún no existe un consenso sobre el umbral de suficiencia de vitamina D en la población infantil, en parte debido

a la falta de estandarización de la metodología empleada para medir los niveles adecuados de vitamina D y la dificultad de la interpretación de los resultados⁷. La medida de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ es casi imposible de realizar por su fino control fisiológico y su vida media muy corta⁸. La concentración plasmática de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ puede llegar a ser normal en niños con deficiencia de vitamina D debido a hiperparatiroidismos secundario o a la reposición por incremento de la síntesis renal⁹. Sin embargo, la concentración de $25(\text{OH})\text{D}$ en plasma es un mejor indicador de los niveles de vitamina D, aunque no existe consenso sobre las concentraciones óptimas¹. Algunos autores apuntan que el rango de suficiencia de vitamina D debería adaptarse al aporte de calcio en la dieta del niño¹⁰.

En el caso concreto de los recién nacidos, la vitamina D y el $25(\text{OH})\text{D}$ atraviesan la placenta en los últimos meses de gestación y durante los dos primeros meses de vida las reservas de vitamina D siguen dependiendo de los niveles maternos durante el embarazo. Además, la leche materna es pobre en vitamina D y no aporta las cantidades diarias necesarias del lactante alimentado exclusivamente con lactancia materna⁴.

Consecuencias del déficit de vitamina D en la población infantil

El déficit de vitamina D es un problema de actualidad en la salud infantil, no solo en los lactantes sino en los niños y adolescentes, con un impacto significativo a nivel sanitario. Por un lado, está aumentando la incidencia de raquitismo, especialmente entre la población inmigrante, pero además algunos hábitos adquiridos en los últimos años pueden ser causa del resurgimiento del raquitismo, como el uso de protectores solares, la promoción de la lactancia materna o la disminución de las actividades al aire libre⁴.

Según un estudio publicado recientemente, seis de cada diez niños españoles presentan niveles de vitamina D por debajo de lo deseable, especialmente los más mayores. Teniendo en cuenta que durante la adolescencia los requerimientos de vita-

mina D son más elevados debido al crecimiento, desarrollo y formación ósea, este déficit podría afectar seriamente a la salud ósea¹¹. La adquisición de un pico de masa ósea adecuada en el período puberal reduce significativamente el riesgo de fracturas por osteoporosis en la edad adulta¹².

Además de la etapa puberal, se han descrito otros factores asociados a la hipovitaminosis D como el sexo femenino, las estaciones de otoño, invierno y primavera, la obesidad severa o el hecho de vivir en la ciudad frente al entorno rural¹¹.

La deficiencia de vitamina D tiene efectos negativos tanto a corto como a largo plazo. Además de las consecuencias sobre el raquitismo y la osteomalacia debidas al hiperparatiroidismo secundario, los niveles insuficientes de vitamina D durante el período crítico de crecimiento pueden aumentar el riesgo de osteopenia y fracturas en la edad adulta^{1,13}. Como se ha apuntado previamente, la deficiencia de vitamina D se asocia a una menor mineralización ósea, y consecuentemente a una baja densidad ósea en niños y adolescentes¹⁴. Se calcula que uno de cada 3 niños tendrá una fractura ósea antes de cumplir los 17 años, especialmente en el caso del sexo masculino¹⁴. Las fracturas de antebrazo son una de las más frecuentes y se pueden considerar como indicadores de una mala salud ósea porque se asocian con mayor riesgo de osteoporosis en el futuro. Se ha descrito la mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en niños con fracturas de este tipo¹⁵. Otros factores de riesgo de fractura en la edad infantil incluyen el sobrepeso, la escasa exposición solar, la falta de consumo de leche, la baja actividad física o el uso de medicamentos que puedan afectar a la salud ósea¹⁴.

En el caso de los recién nacidos, los niveles inadecuados de vitamina D en la sangre del cordón umbilical se asocian con el estado inmune y la prevalencia de infecciones graves del tracto respiratorio en el primer año de vida, así como con la reducción de la densidad ósea durante la infancia³.

Si el déficit de vitamina D se cronifica las consecuencias para la salud pueden ser considerables, aumentando el riesgo de enfermedades como la hipertensión arterial, diabetes, esclerosis múl-

tiple, asma, atopia, infecciones respiratorias virales, artritis reumatoide y varios tipos de cáncer como colon y ovario, entre otros, aunque las evidencias al respecto son poco concluyentes^{5,7,16}.

Deficiencia de vitamina D en situaciones especiales

Aunque la deficiencia de vitamina D puede suponer un problema grave para la salud infantil en general, en ciertos niños puede complicarse todavía más la situación debido a sus condiciones de salud basales. En la Tabla 1 se muestran los niños de alto riesgo de déficit de vitamina D en función de sus condiciones de salud¹.

Tabla 1
Niños de alto riesgo de déficit de vitamina D

Neonatos y lactantes pequeños

- Deficiencia de vitamina D materna (madres con escasa exposición solar, de piel oscura, que visten con velo, multiparas o con poca ingesta de vitamina D).
- Lactancia materna.
- Recién nacido pretérmino y de bajo peso para la edad gestacional.

Lactantes mayores y niños

- Disminución de la síntesis cutánea de vitamina D; poca exposición solar:
 - Poco tiempo al aire libre.
 - Uso de factor de protección >8 (inhibe síntesis >95%).
 - Piel oscura.
 - Velos, ropas, cristal, etc.
- Disminución de la ingesta de vitamina D:
 - Lactancia materna exclusiva prolongada sin suplementación.
 - Nutrición pobre.
- Ciertas condiciones médicas/enfermedades crónicas:
 - Malabsorción intestinal:
 - Enfermedades de intestino delgado (celíaca).
 - Insuficiencia pancreática (fibrosis quística).
 - Obstrucción biliar (atresia de vías biliares).
 - Disminución de la síntesis o aumento de la degradación de 25(OH)D o 1,25(OH)₂D:
 - Enfermedades crónicas hepáticas o renales.
 - Tratamiento con rifampicina, isoniazida, anticonvulsivos.

Extraída de Martínez Suárez, et al.¹

Niños prematuros

La deficiencia de vitamina D es un problema común en los niños prematuros debido a las dificultades para su nutrición adecuada, la falta de exposición a la luz solar durante la hospitalización y menor transferencia transplacentaria de vitamina D de la madre (por haber perdido parte del último período de gestación, donde se forjan los almacenes de vitamina D en el feto)³.

Además, los niños prematuros pueden incluso tener un requerimiento de vitamina D superior a los niños nacidos a término y necesitar, por tanto, de la suplementación para compensar los niveles insuficientes³. No existe consenso tampoco en los niños prematuros sobre cuál puede ser la dosis diaria recomendada para asegurar los niveles adecuados de vitamina D⁵.

Por otro lado, los niños prematuros pueden necesitar tratamientos farmacológicos para mantenerse con vida como antibióticos o glucocorticoides que pueden afectar a los niveles de vitamina D³.

Niños con patología de base

Según una revisión que incluye 23 estudios y más de 13.000 pacientes, la deficiencia o insuficiencia de vitamina D se detecta en aproximadamente uno de cada cuatro niños con **asma**. Por un lado, la vitamina D presenta propiedades inmunomoduladoras y, por otro, los receptores de vitamina D son abundantes en las células del sistema inmune, lo que podría explicar que en estos niños en los que la respuesta inmunológica está alterada por el asma se detecten niveles de vitamina D más bajos. Pero también puede suceder que estos niños sinteticen menores cantidades de vitamina D porque pasan menos tiempo al aire libre, para evitar exacerbaciones del asma. Sin embargo, los resultados no son concluyentes porque difieren mucho de unos estudios a otros y se deben valorar con precaución¹⁷.

Se han publicado recientemente varios estudios que tratan de relacionar la vitamina D con la aparición de **dermatitis atópica**, con resultados dispares. Algunos apuntan que la vitamina D afecta a los queratinocitos, la función de barrera de la piel y los propios mecanismos del sistema inmune, lo que podría conllevar un papel determinante en el desarrollo de enfermedades alérgicas dermatológicas, como la dermatitis atópica¹⁸.

El papel de la vitamina D en el sistema inmune también se ha estudiado en relación a otras enfermedades inflamatorias, como la **colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn**. Estos niños suelen presentar deficiencia de vitamina D debido a la exposición solar limitada, menor absorción de vitamina D por la inflamación de la mucosa intestinal o la ausencia de intestino, mayor respuesta inflamatoria en las zonas afectadas y una ingesta inadecuada por la restricción de la dieta¹⁹.

Los niños con **enfermedad celíaca** suelen presentar deficiencias de micronutrientes, entre ellos la vitamina D, el hierro o la ferritina plasmática. De hecho, alrededor del 70% de los niños celíacos no alcanzan los niveles suficientes de vitamina D, con el riesgo que puede suponer para su salud ósea y extraesquelética²⁰.

Los **niños con obesidad** también suelen presentar déficit de vitamina D, hasta el 81% de los que tienen obesidad severa. Se atribuye a varios factores como la vida sedentaria, que les hace estar menos tiempo al aire libre y a la exposición de los rayos del sol, o el secuestro de la vitamina D en el tejido adiposo, que reduce su biodisponibilidad²¹⁻²³. Se ha calculado que por cada incremento del 10% en el índice de masa corporal (IMC), se reduce un 4,2% el nivel de 25(OH)D en sangre²⁴. Es probable que esta deficiencia de vitamina D conlleve una pérdida de densidad ósea que se relacione con el mayor riesgo de fracturas detectada en esta población²¹. Además, puede contribuir a las morbilidades asociadas a la obesidad infantil, como la resistencia a la insulina o la diabetes, el mayor riesgo cardiovascular, la dislipemia aterogénica o la hipertensión^{22,25}.

Evidencias científicas de la suplementación con vitamina D en la infancia

Los beneficios de la suplementación con vitamina D en cuanto a la prevención del raquitismo en los lactantes menores de un año están claramente demostrados. Sin embargo, es necesario que se realicen nuevas investigaciones centradas en determinar las recomendaciones particulares en situaciones especiales como las mencionadas en el capítulo anterior, por ejemplo, neonatos prematuros o niños que por sus condiciones de salud se exponen de manera limitada a la luz solar, con el consecuente riesgo de deficiencia de vitamina D²².

Algunos estudios apuntan que los niños sanos lactantes pueden necesitar un aporte de hasta 1.600 UI al día para alcanzar concentraciones de 25(OH)D superiores a 75 nmol/l²⁶, el umbral que recomiendan algunas sociedades científicas para conseguir efectos óptimos tanto óseos como extraesqueléticos²⁷.

En relación con la salud ósea, más allá de la prevención del raquitismo, se ha demostrado que los suplementos de vitamina D reducen en un 58% el riesgo de fracturas en la infancia temprana e incrementan la densidad mineral ósea¹⁴.

En el caso de los niños prematuros, un estudio reciente ha demostrado que la suplementación con 800 UI/día de vitamina D consigue que las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D superen los 75 nmol/l a las 4 semanas de tratamiento²⁸. Los beneficios de suplementar a los niños prematuros con 800 UI/día de vitamina D frente a la dosis estándar de 400 UI/día se han confirmado en varios estudios previos²⁹⁻³². Sin embargo, otro estudio prospectivo publicado recientemente indica que el 35% de los niños suplementados con 800 UI/día de vitamina D siguen presentando niveles deficientes tras 36 semanas de tratamiento, especialmente en los prematuros con niveles de 25(OH)D por debajo de 10 ng/ml en el momento del nacimiento³.

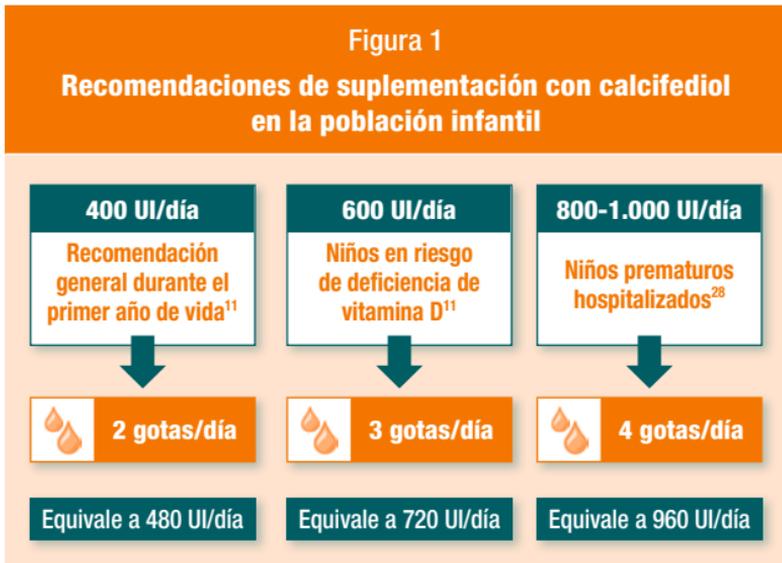
En los niños con patologías de base los suplementos de vitamina D también pueden aportar beneficios de salud. Por ejemplo, en el caso de la dermatitis atópica, el tratamiento con dosis de 1.000 UI/día durante 3 meses o 1.600 UI/día durante 2 meses puede reducir la gravedad de la enfermedad^{33,34}.

Indicaciones de suplementación con vitamina D en Pediatría

La suplementación de vitamina D es tanto un objeto de controversia científica, como un objetivo de investigación para muchos estudios, dado que no se cuenta con criterios universales que permitan establecer el nivel óptimo de vitamina D y el umbral de deficiencia o insuficiencia¹. Además, las recomendaciones genéricas son complicadas de establecer, en parte por la gran variedad de factores que pueden condicionar el nivel de vitamina D en cada niño, sano o con algún problema de salud y que pueden resultar difíciles de evaluar, como la síntesis endógena dependiente de la luz solar o el consumo de alimentos fortificados^{1,23}. Los estudios que se han realizado con suplementación de vitamina D han empleado diferentes dosis, desde 400 UI hasta 2.000 UI diarias, siendo todas ellas bien toleradas ya que la toxicidad de la vitamina D es rara y no se han asociado a la aparición de efectos adversos no deseables²⁸.

Hasta que se alcance un consenso entre la comunidad científica al respecto, parece adecuado que se utilicen suplementos de vitamina D de **400 UI/día en lactantes durante el primer año de vida**^{1,11}. Ante la presencia de alguno de los **factores de riesgo** asociados a hipovitaminosis D, como en niños que no se pueden exponer a la luz solar de manera adecuada para la producción de la vitamina, habría que considerar administrar **600 UI/día** o aumentar la ingesta de vitamina D de fuentes naturales, de otoño a primavera¹¹. También se consideran grupo de riesgo los hijos de madres que siguen dietas vegetarianas o que por razones culturales no exponen parte de su cuerpo a la

luz solar¹. Otro grupo de riesgo son los neonatos **prematuros**. Las guías europeas sugieren que la ingesta de vitamina D en los primeros meses de vida de estos niños debe alcanzar los **800-1.000 UI/día** por sus potenciales beneficios en la salud ya que podría mejorar los niveles plasmáticos de 25(OH)D y, por tanto, la absorción de calcio, previniendo así la osteopenia^{3,28}. Especialmente en el caso de niños prematuros ingresados en la UCI, en los que se ha demostrado que suplementar con 800 UI/día permite que alcancen niveles superiores a 75 nmol/l y mejoren la salud ósea²⁸.



De cualquier forma, parece adecuado que se promueva desde el ámbito de la Pediatría de atención primaria la prevención, detección y, en caso de ser necesario, el tratamiento de la deficiencia de vitamina D en la población infantil y adolescente¹¹. Incluso, en algunos estudios se apunta la posibilidad de suplementar a las mujeres durante el embarazo para evitar la deficiencia de vitamina D durante la gestación, mejorando así los niveles que tendrá el recién nacido²³.

Otra forma de asegurar el correcto aporte de vitamina D durante la infancia puede ser mediante el aporte nutricional. Sin embargo, son pocos los alimentos que contienen niveles suficien-

tes de vitamina D¹. Por esta razón la utilización de alimentos fortificados podría contemplarse como una estrategia preventiva nutricional. En España, las fórmulas adaptadas, los cereales y otros alimentos infantiles están fortificados con vitamina D, tal y como se muestra en la Tabla 3⁷ y cada vez más alimentos se incorporan a esta lista¹.

Tabla 3
Alimentos fortificados en España

Alimento	Vitamina D
Fórmula adaptada inicio	1-1,4 µg/100 ml
Fórmula adaptada continuación	1,7-1,8 µg/100 ml
Fórmula de prematuros	1,7 µg/100 ml
Cereales infantiles	300 U/100 g
Yogur de leche adaptada	72 U/unidad
Yogur natural	30 U/unidad
Yogur desnatado	50 U/unidad
Leche semidesnatada	0,75 µg/100 ml
Margarina vegetal	240 U/100 g

5 µg = 200 U.

Las fórmulas infantiles comercializadas en nuestro país contienen diferentes cantidades de vitamina D, según las recomendaciones de la ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica) y de la APP (*American Academy of Pediatrics*), con una referencia de aportes de 400 y 200 UI para medio litro de leche¹.

Conclusiones

Debido a la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D entre la población infantil y adolescente y a los graves problemas de salud que se pueden derivar de la misma, la Academia Ameri-

cana recomienda empezar con la suplementación de vitamina D 400 UI/día los primeros días de vida y continuar durante toda la infancia³⁶. Será conveniente, además, vigilar estrechamente en las consultas de Pediatría para prevenir las deficiencias durante toda esta etapa de crecimiento y, si aparecieran, poder tratarlas a tiempo con suplementos para cuidar de la salud ósea y extraesquelética de los niños y evitar problemas futuros.

Bibliografía

1. Martínez Suárez V, et al. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría *An Pediatr (Barc)* 2012; 77 (1): 57.e1-57.e8.
2. Stocklin E, Eggersdorfer M. Vitamin D, an essential nutrient with versatile functions in nearly all organs. *Int J Vitam Nutr Res* 2013; 83 (2): 92-100.
3. Cho SY, Park HK, Lee HJ. Efficacy and safety of early supplementation with 800 IU of vitamin D in very preterm infants followed by underlying levels of vitamin D at birth. *Ital J Pediatr* 2017 May 4; 43 (1): 45.
4. López González MM, Martín Fernández ME. Indicaciones actuales de la profilaxis con vitamina D. *An Pediatr Contin* 2006; 4 (3): 193-5.
5. Dąbrowska-Leonik N, Bernatowska E, Pac M, et al. Vitamin D deficiency in children with recurrent respiratory infections, with or without immunoglobulin deficiency. *Adv Med Sci* 2017 Nov 9; 63 (1): 173-8.
6. McCarthy RA, McKenna MJ, Oyefeso O, et al. Vitamin D nutritional status in preterm infants and response to supplementation. *Br J Nutr* 2013 Jul 14; 110 (1): 156-63.
7. Alonso MA, Prieto ML. Profilaxis con vitamina D. Recomendaciones en la lactancia. *An Pediatr Contin* 2010; 8 (4): 212-6.
8. Eastwood JB, et al. Plasma 1,25(OH)₂ vitamin D concentrations in nutritional osteomalacia [letter]. *Lancet* 1979; 2: 465.
9. Papapoulos SE, Clemens TL, Fraher LJ, et al. Metabolites of vitamin D in human vitamin-D deficiency: effect of vitamin D₃ or 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet* 1980; 2 (8195 pt 1): 612-5.
10. De Lucia MC, Mitnick ME, Carpenter TO. Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3539-45.

11. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, et al. Prevalencia de hipovitaminosis D y factores asociados. *Aten Primaria* 2017 Aug 8. pii: S0212-6567 (16): 30471-1. Epub ahead of print.
12. Rizzoli R. Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 813-29.
13. Duhamel JF, Laurans M. La supplémentation en vitamine D chez l'adolescent. *J Pédiatr Puériculture* 1998; 11: 354-6.
14. Anderson LN, Heong SW, Chen Y, et al. Vitamin D and fracture risk in early childhood: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2017 Jun 15; 185 (12): 1255-62.
15. Saglam Y, Kizildag H, Toprak G, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in children with forearm fractures. *J Child Orthop* 2017; 11: 180-4.
16. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-71.
17. Jat KR, Khairwa A. Vitamin D and asthma in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lung India* 2017 Jul-Aug; 34 (4): 355-63.
18. Su O, Bahalı AG, Demir AD, et al. The relationship between severity of disease and vitamin D levels in children with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol* 2017 Jun; 34 (3): 224-7.
19. Sohn J, Chang EJ, Yang HR, et al. Vitamin D status and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease compared to those with functional abdominal pain. *J Korean Med Sci* 2017 Jun; 32 (6): 961-7.
20. Deora V, Aylward N, Sokoro A, El-Matary W. Serum vitamins and minerals at diagnosis and follow-up in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017 Aug; 65 (2): 185-9.
21. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes* 2017 Mar 13; 7 (3): e248.
22. Gul A, Ozer S, Yilmaz R, et al. Association between vitamin D levels and cardiovascular risk factors in obese children and adolescents. *Nutr Hosp* 2017; 34: 323-9.
23. Ares Segura S. Suplementación con vitamina D en el niño con lactancia materna exclusiva. *Evid Pediatr* 2016; 12: 32.
24. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013; 10 (2): e1001383.

25. Erol M, Bostan Gayret Ö, Hamilçikan Ş, et al. Vitamin D deficiency and insulin resistance as risk factors for dyslipidemia in obese children. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115 (2): 133-9.
26. Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA* 2013; 309 (17): 1785-92.
27. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25 (4): 681-91.
28. Anderson-Berry A, Thoene M, Wagner J. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. *PLoS One* 2017 Oct 10; 12 (10): e0185950.
29. Fort P, Salas AA, Nicola T, et al. A comparison of 3 vitamin D dosing regimens in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2016; 174: 132-8. e131.
30. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics* 2014; 133 (1): e143-53.
31. Camargo Jr CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (3): 788-95.
32. Natarajan CK, Sankar MJ, Agarwal R, et al. Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants. *Pediatrics* 2014; 133 (3): e628-34.
33. Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 166: 91-6.
34. Amestajani M, Salehi BS, Vasigh M, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 327-30.
35. Nutrition and feeding of preterm infants. Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1987; 336: 1-14.
36. Wagner CL, Greer FR and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122 (5): 1142-52.



3

Uso de la vitamina D en el paciente con osteoporosis

Elena Alonso Blanco-Morales

Servicio de Reumatología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

María Isabel González Agudo

Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Reumatología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Piedad León Rubio

Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Reumatología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción

La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética sistémica que se caracteriza por una masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas¹.

La mayoría de los pacientes con osteoporosis no tienen un tratamiento establecido para su patología. De hecho, menos del 20% de los pacientes con una fractura por fragilidad reciben tratamiento en el siguiente año para evitar más fracturas en el futuro¹.

Aunque el diagnóstico de la enfermedad se basa en la evaluación cuantitativa de la densidad mineral ósea (DMO), que es un determinante principal de la resistencia ósea, la importancia clínica de la osteoporosis radica en las fracturas que tienen lugar como consecuencia de la patología¹.

Existen varios tipos de osteoporosis, en función de su causa de origen principalmente. Así, las osteoporosis primarias son aquellas donde no existe una enfermedad o causa directa que la justifique y las secundarias son la consecuencia o manifestación acompañante de otra enfermedad o su tratamiento. Las OP primarias son las más frecuentes y destacan la tipo I o postmenopáusica y la tipo II o senil, que puede aparecer tanto en mujeres como en varones mayores de 70 años. Por otro lado, entre los principales tipos de OP secundarias destacan las derivadas de enfermedades endocrinas, gastrointestinales, reumáticas o hematológicas y las que son consecuencia de tratamiento con fármacos como anticoagulantes, glucocorticoides o inmunosupresores, entre otros¹⁹.

Es una enfermedad que no presenta manifestaciones clínicas hasta que no se produce la primera fractura, espontánea o debida a un traumatismo de bajo impacto². Las fracturas osteoporóticas se pueden producir en cualquier localización pero las más comunes se producen en columna vertebral, cadera, antebrazo distal (fractura de Colles) y húmero proximal, aun-

que también pueden darse en la pelvis, las costillas, el fémur distal y la tibia. Las más relevantes a nivel clínico son las vertebrales, las del fémur proximal y la fractura de Colles, causando una disminución de la calidad de vida por dolor, discapacidad, dependencia y hasta la muerte, en el caso de la fractura de cadera^{1,2}.

Las fracturas por fragilidad se suelen asociar a dolor y pérdida de la capacidad funcional:

- La fractura de cadera causa dolor agudo y pérdida funcional, y casi siempre conlleva hospitalización. La recuperación es lenta y requiere rehabilitación¹.
- Las fracturas vertebrales pueden asociarse a dolor agudo y pérdida de función, pero suelen acontecer sin síntomas graves. Muchas veces son recurrentes y se asocian con discapacidad si se acumulan varias fracturas a la vez¹.
- Las fracturas distales del radio también causan dolor agudo y pérdida de la función, pero la recuperación funcional suele ser buena¹.

En Europa la osteoporosis se asocia a mayor discapacidad y días de vida perdidos que, por ejemplo, la artritis reumatoide¹. Además del impacto en la morbilidad, las fracturas derivadas de la osteoporosis también se asocian con un incremento en la mortalidad, con la excepción de las fracturas del antebrazo. En 2010 se estimaron 43.000 fallecimientos relacionados con fracturas osteoporóticas en la Unión Europea. Aproximadamente la mitad de estas muertes se asoció a fractura de cadera en mujeres, el 28% a fracturas vertebrales y el 22% a otros tipos de fracturas¹.

La prevalencia de osteoporosis, y por tanto de las fracturas osteoporóticas, aumenta con la edad, siendo además más frecuente además entre las mujeres. La OMS ha calculado que el 40% de las mujeres mayores de 50 años puede sufrir una fractura a lo largo de su vida². En España se calcula que aproximadamente el 21% de las mujeres entre 50 y 84 años padecen

osteoporosis, lo que supone una cifra de más de 1.600.000 mujeres: desde 95.000 mujeres de 50-54 años a 670.000 mujeres mayores de 75 años¹. La prevalencia de fracturas depende de la localización, por ejemplo se sitúa en un 15-27% en el caso de la afectación vertebral, que además se asocia con mayor riesgo de fracturas secundarias y a un incremento de la mortalidad².

Ya que la osteoporosis es una enfermedad frecuente y previsible entre las mujeres mayores de 50 años, y que la mayoría de los casos se podría prevenir, el tratamiento y las medidas preventivas deberían ponerse en marcha mucho antes de su aparición².

El principal objetivo en el tratamiento de la osteoporosis ha de ser evitar o reducir la aparición de fracturas osteoporóticas, puesto que constituyen su principal complicación y problema clínico. Este abordaje terapéutico debe realizarse mediante un tratamiento farmacológico a largo plazo que reduzca el número de fracturas complementado con una serie de recomendaciones no farmacológicas, como el abandono de los hábitos tóxicos como el tabaco y el abuso de alcohol, la realización de ejercicio físico en función de las condiciones clínicas del paciente y llevar una dieta equilibrada que asegure el aporte adecuado de proteínas, calcio y vitamina D^{1,3}.

Déficit de vitamina D en el paciente con osteoporosis

La vitamina D es esencial para una buena salud ósea, ya que participa en diversos procesos fundamentales para el metabolismo óseo, principalmente en la absorción intestinal del calcio y el fósforo⁴.

La mayor fuente de vitamina D es la exposición de la piel a la radiación solar, pero no siempre se consiguen los niveles adecuados mediante este proceso debido a diversos factores como la baja exposición, el uso de protectores solares, o la

época del año, entre otras causas. Por otro lado, son muy pocos los alimentos que contienen vitamina D de forma natural o bien que están fortificados, por lo que la dieta tampoco asegura al 100% el aporte mínimo necesario de vitamina D. Es por ello que la deficiencia de esta vitamina es un problema común en nuestra población y, en concreto en los pacientes con osteoporosis puede suponer graves consecuencias si los niveles de vitamina D son insuficientes para mantener un metabolismo óseo normal^{2,4}.

En España, alrededor del 64% de las mujeres postmenopáusicas presentan déficit de vitamina D⁵. Entre las principales consecuencias de este déficit destaca el incremento en el riesgo de fracturas, tanto debido a una afectación directa del hueso como a una debilidad muscular que aumenta el riesgo de caídas y fracturas⁴. Además, la deficiencia de vitamina D se ha relacionado con una pérdida de densidad mineral ósea, aumento del remodelado óseo, menor calidad ósea y, de forma destacada, con una menor respuesta al tratamiento de la osteoporosis. Todo ello en su conjunto puede afectar gravemente a la calidad de vida del paciente con osteoporosis, a pesar del tratamiento farmacológico⁶.

Beneficios del suplemento de vitamina D en el paciente con osteoporosis

Numerosos estudios han demostrado un efecto beneficioso del calcio y la vitamina D en el aumento de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 65 años⁷. En cambio, los datos sobre la eficacia de la vitamina D en la reducción de fracturas osteoporóticas son más variables^{7,8}.

El efecto protector de la vitamina D sobre las fracturas se aprecia con suplementos ≥ 800 IU/día (nivel de evidencia 1a)⁹. Sin

embargo, parece ser que es necesario combinar la vitamina D con suplementos de calcio para conseguir beneficios en relación a fracturas de cadera y no vertebrales, y posiblemente también para reducir el riesgo de fracturas vertebrales (nivel de evidencia 1a)^{10,11}.

Una revisión sistemática con metaanálisis de la *Cochrane Collaboration*, que analizó el efecto de los suplementos de vitamina D y calcio administrados de forma aislada a pacientes con osteoporosis (revisión de 45 ensayos clínicos que incluyeron más de 84.000 personas, la mayoría mujeres), constató cierto efecto protector del uso concomitante de los suplementos de calcio y vitamina D en relación a la aparición de nuevas fracturas de cadera y nueva fractura no vertebral¹¹.

Otro metanálisis que incluyó 17 ensayos y más de 52.000 pacientes concluyó que la suplementación de calcio y vitamina D redujo el riesgo de fracturas de cualquier tipo en un 12%, lo que se asoció a una menor pérdida de masa ósea en la cadera y la columna vertebral. Además, la mayor adherencia al tratamiento produjo mayor reducción del riesgo de fracturas¹⁰.

Por otro lado, la suplementación con vitamina D ≥ 800 IU/día podría conseguir reducir el riesgo de caídas (nivel de evidencia 1a)¹². En pacientes que sufren caídas frecuentes y presentan deficiencias en los niveles séricos de vitamina D, la suplementación aporta beneficios sobre la actividad funcional, reduciendo la incidencia de caídas².

Una revisión de estudios controlados y aleatorizados demostró que dosis adecuadas de vitamina D conseguían reducir significativamente el riesgo de caídas, debido a que mejoran la función neuromuscular y neuroprotectora en las personas mayores, disminuyendo el tiempo de reacción y mejorando el equilibrio postural¹³.

Otros metaanálisis indicaron que la vitamina D puede incluso aportar beneficios cardiovasculares, reduciendo la mortalidad y el riesgo cardiovascular general^{14,15}.

Debido a todos los beneficios demostrados de la vitamina D en los pacientes con osteoporosis y a los efectos saludables que presenta para el organismo en su totalidad, corregir la deficiencia de vitamina D en estos pacientes debería ser un objetivo prioritario e irrenunciable en el sistema público de salud^{2,16}.

Por otro lado, es necesario mantener niveles adecuados de vitamina D durante el tratamiento de la osteoporosis con agentes antiresortivos, ya que deficiencias de esta vitamina se asocia a menor efectividad de estos fármacos y facilita la aparición de hipocalcemia, particularmente durante el uso de bifosfonatos intravenosos¹⁷. Es por ello que los pacientes con osteoporosis deberían recibir suplemento de calcio y vitamina D para maximizar el beneficio del tratamiento antiosteoporótico⁴.

Recomendaciones sobre el suplemento de vitamina D en la población con osteoporosis

Las evidencias científicas publicadas hasta el momento apoyan el uso de la suplementación de vitamina D y calcio en el tratamiento preventivo de la osteoporosis en personas mayores de 50 años¹⁰. El uso de estos suplementos está totalmente justificado en el caso de existir déficits de calcio y/o vitamina D o bien si el paciente está recibiendo tratamiento con bifosfonatos, que requiere unos niveles determinados de calcio y vitamina D¹⁸. De hecho, prácticamente todas las sociedades científicas recomiendan la suplementación con calcio y vitamina D solos o asociados a otros fármacos osteoactivos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis¹⁶.

Para conseguir el mayor beneficio terapéutico, se recomiendan dosis mínimas de 1.200 mg de calcio y 800 UI/día de vitamina D en pacientes con osteoporosis o mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años que presenten elevado riesgo de fracturas óseas (recomendación Grado A)^{1,3,10}. En esta línea, el Consenso SER de osteoporosis de 2011 incluyó una indicación es-

pecífica en relación al suplemento de vitamina D y calcio en pacientes que reciben tratamiento anticatabólico, que recomienda un aporte diario de 1.000 mg de calcio y 800-1.000 UI de vitamina D¹⁸.

Figura 1

Recomendaciones de suplementación de vitamina D y calcio en los pacientes en tratamiento para la osteoporosis (Consenso SER)¹⁸



*Hidroferol.

Conclusiones

La vitamina D es necesaria para una buena salud ósea y las personas mayores suelen presentar deficiencias debido principalmente a una menor exposición solar y un bajo consumo de vitamina D en la dieta. Por tanto, en estos pacientes, especialmente si presentan osteoporosis o elevado riesgo de fracturas, la suplementación con vitamina D puede resultar beneficiosa para la salud de sus huesos¹¹. Por tanto, debemos tener en cuenta distintas situaciones médicas que pueden favorecer la existencia de déficit de vitamina D y requerir mayor aporte de suplementos en cada paciente para alcanzar los niveles deseables en el tratamiento de la osteoporosis.

Bibliografía

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013 Jan; 24 (1): 23-57.

2. Bernad Pineda M, González Fernández CM, Fernández Prada M, et al. Reumatología y osteoporosis (RETOSS): osteoporosis posmenopáusica en la consulta de reumatología. *Reumatol Clin* 2011; 7 (1): 13-9.
3. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2017 Dec; 12 (1): 43.
4. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007; 24 (12): 1017-29.
5. Aguado P, del Campo MT, Garcés MV, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int* 2000; 11 (9): 739-44.
6. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014; 6 (Suppl 1): S5-10.
7. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669.
8. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621.
9. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of non-vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009 Mar 23; 169 (6): 551-61.
10. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007 Aug 25; 370 (9588): 657-66.
11. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 14; (4): CD000227.
12. 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. *BMJ* 2009 Oct 1; 339: b3692.
13. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess* 2007; 158: 1-235.

14. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010 Mar 2; 152 (5): 315-23.
15. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007 Sep 10; 167 (16): 1730-7.
16. Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M. Vitamina D: más allá del tratamiento de la osteoporosis. *Rev Clin Esp* 2008; 208 (4): 173-4.
17. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003.
18. Loza Santamaría E. Suplementos de calcio y vitamina D ¿para todos?: *Contras. Reumatol Clin* 2011; 7 (S2): S40-S45.
19. Hermoso de Mendoza MT. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo, clínica y diagnóstico diferencial. *An Sist Sanit Nav* 2003; 26 (Suppl 3): 29-52.

4

Uso de la vitamina D en el paciente con riesgo cardiovascular

José Manuel López Suárez

MIR Medicina Familiar y Comunitaria.

Centro de Salud Olivar de Quinto.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

José Manuel López Chozas

Medicina Interna.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Catalina Romo Guajardo-Fajardo

MIR Medicina Familiar y Comunitaria.

Centro de Salud Bollullos Par del Condado.

Hospital Infanta Elena. Huelva

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo de modo agregado la primera causa de muerte en nuestro país¹. Es necesario mejorar el control y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, diabetes mellitus, obesidad o dislipemia para reducir la mortalidad debida a enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio o ictus².

La obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la dislipemia son tres enfermedades con alta prevalencia en España y con una tendencia creciente en los últimos años. Un 22,9% de la población adulta española padece obesidad [índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²], un 39,4% sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m²), un 13,8% DM2 y 17 millones de personas tienen cifras altas de colesterol LDL, aunque casi la mitad no lo sabe³⁻⁵. Además, estos factores de riesgo se asocian a mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, la dislipemia es la causa directa del 40% de los casos de ictus y hasta el 60% de las enfermedades coronarias⁵.

Déficit de vitamina D en el paciente con riesgo cardiovascular

La vitamina D tiene un papel fundamental en la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo que se conoce con detalle. Además, se han identificado receptores de vitamina D en otras localizaciones, por ejemplo, en el sistema cardiovascular⁶. También destaca la relevancia de la vitamina D en el metabolismo de la glucosa y la función de la insulina^{7,8}.

Por lo tanto, es de suponer que deficiencias de vitamina D puedan tener consecuencias más allá de la afectación ósea. Por ejemplo, en los últimos años se ha descrito la asociación entre el déficit de vitamina D y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, hipertensión y diabetes, pero también disfunción endotelial, hipertrofia ventricular izquierda,

hiperlipidemia, entre otras consecuencias, empeorando la morbilidad y la mortalidad cardiovascular⁷⁻⁹.

El déficit de vitamina D y la enfermedad cardiovascular están directamente relacionados, tal y como apuntan varios estudios epidemiológicos¹⁰. Así, por ejemplo, entre la población con riesgo cardiovascular se han encontrado las siguientes tasas de déficit de vitamina D:

- El 35% de los pacientes con síndrome metabólico¹¹.
- El 90% de los pacientes con diabetes, siendo grave en 1 de cada 3¹².
- El 88% de los pacientes obesos¹³.

En pacientes con sobrepeso u obesidad la elevada incidencia del déficit de vitamina D se puede deber a varios factores, principalmente a una ingesta inadecuada en la dieta¹⁴ y a una menor actividad al aire libre, lo que reduce la exposición solar¹⁵ y por tanto la síntesis cutánea¹⁴. Además, en estos pacientes se produce el secuestro de la vitamina D en el tejido adiposo¹⁴⁻¹⁶, reduciendo los niveles plasmáticos, a lo cual contribuye también una absorción intestinal alterada^{14,16}. Por último, se han descrito polimorfismos genéticos en pacientes con obesidad que afectan al gen del receptor de la vitamina D, lo que condiciona su funcionalidad^{14,16}.

Los niveles deficientes de vitamina D contribuyen a empeorar el pronóstico de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, ya que se asocian a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, incremento de la presión arterial, aterosclerosis, infarto de miocardio o mortalidad por cualquier causa^{11,17-19}.

En pacientes con DM2 se ha demostrado la asociación directa entre bajos niveles de vitamina D y un peor control glucémico^{20,21} que puede deberse a su efecto sobre los niveles de la hormona paratiroidea, que provocan una mayor resistencia a la insulina¹². Además, la síntesis y la secreción de insulina en el páncreas también se ve afectada por los niveles bajos de vitamina D²².

Por otro lado, la deficiencia de vitamina D en pacientes con diabetes se ha relacionado con un mayor riesgo de complicaciones macro y microvasculares, concretamente la nefropatía y la retinopatía. Además, se ha descrito una mayor presencia de neuropatía periférica en pacientes con niveles bajos de vitamina D, que además es más grave y se asocia a mayor grado de dolor¹².

En el paciente obeso, el déficit de vitamina D se ha relacionado con mayor riesgo cardiometabólico, hipertensión, resistencia a la insulina, dislipemia, DM2 y, como consecuencia, mayor riesgo cardiovascular y mortalidad asociada, por lo que se considera un problema de salud importante a tener en cuenta en el abordaje de este paciente²³.

Beneficios del suplemento de vitamina D en el paciente con riesgo cardiovascular

Los posibles beneficios de la vitamina D en pacientes con riesgo cardiovascular han sido motivo de estudio en los últimos años. Se han descrito varios efectos pleiotrópicos a nivel cardiovascular al activarse los receptores de vitamina D en cardiomiocitos y células vasculares endoteliales, a través de la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la adiposidad, la disponibilidad energética y la actividad de las células pancreáticas⁹. Además, se reconocen las propiedades antiinflamatorias y protectoras a nivel renal y vascular de la vitamina D²⁴. Algunos trabajos describen la implicación de la vitamina D en la mejora de la función endotelial^{25,26}, la reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias¹⁶ y la disminución de los niveles de la hormona PTH²⁷.

Un metaanálisis reciente que incluyó 34 publicaciones y más de 180.000 participantes observó una relación inversa entre los niveles plasmáticos de 25(OH)D y la tasa de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Por cada incremento en 10 ng/mL se reducía un 10% la incidencia de eventos cardiovasculares y un 12% la mortalidad CV²⁸.

Varios estudios apuntan a una relación inversa entre la **presión arterial** y los niveles de 25(OH)D en plasma²⁹⁻³¹. Sin embargo, el potencial antihipertensivo de la suplementación con vitamina D en pacientes con hipertensión desarrollada es controvertido, debido a la inconsistencia de los resultados de varios estudios clínicos realizados en los últimos años³². Algunos estudios apuntan a que puede reducir la presión arterial sistólica en pacientes hipertensos, especialmente en aquellos que presentan déficit de vitamina D³³⁻³⁵. Otros no han demostrado este beneficio, si bien es cierto que muchos de ellos suplementaron vitamina D junto con calcio, que puede tener efectos contraproducentes en la salud cardiovascular, y presentan variabilidad en cuanto a población, tamaño muestral, dosis de vitamina D y duración del tratamiento, lo que puede también influir en el resultado^{32,36}.

Por otro lado, en lo que respecta al control de la **diabetes**, algunos de los estudios de intervención realizados hasta el momento han demostrado que la suplementación de vitamina D mejora el metabolismo de la glucosa y reduce la inflamación, principal mecanismo de la insulina^{21,37}. Un reciente metaanálisis que incluyó 24 estudios donde se evaluaron los niveles de HbA1C en pacientes con DM2 ha demostrado que la suplementación con vitamina D reduce los niveles de HbA1c y de glucosa plasmática en ayunas en pacientes que presentan déficit de vitamina D²⁰. Por el contrario, otros ensayos clínicos controlados con placebo realizados en pacientes con prediabetes e hipovitaminosis no han demostrado beneficios de la suplementación con vitamina D a nivel de parámetros glucémicos, secreción y sensibilidad a la insulina o el desarrollo final de diabetes^{19,38}.

La vitamina D tiene un papel a nivel de páncreas, regulando la síntesis y secreción de insulina²² y protegiendo a las células beta frente a la apoptosis, reduciendo el estrés oxidativo²¹. Además, la vitamina D también puede contribuir a prevenir la diabetes mellitus tipo 1, ya que se han asociado niveles bajos de vitamina D durante la infancia con un mayor riesgo de que aparezca la enfermedad^{37,39}. Algunos genes implicados en el metabolismo de la vitamina D también se han relacionado con el riesgo de DM¹⁴⁰.

La obesidad también está relacionada con la resistencia a la insulina, además de con niveles bajos de 25(OH)D en plasma⁴¹. Algunos estudios de intervención han medido el impacto de la suplementación con vitamina D en pacientes obesos o con sobrepeso y han descrito mejoras en la resistencia a la insulina (puntuación HOMA-IR) y/o en la secreción de insulina^{42,43}. Además, la suplementación de vitamina D puede tener un efecto sobre la pérdida de peso, siempre que se controle el balance energético para conseguir un mejor resultado⁴⁴.

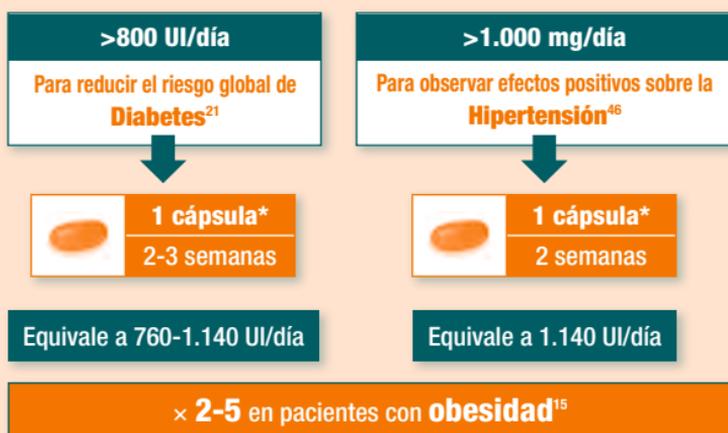
Recomendaciones sobre el suplemento de vitamina D en los pacientes con riesgo cardiovascular

Aunque los efectos de la suplementación de vitamina D sobre la presión arterial sean pequeños, tal y como apuntan varios metaanálisis realizados hasta el momento, se debería recomendar a los pacientes hipertensos porque se trata de una intervención de bajo coste y cualquier reducción de la PA en estos pacientes se considera muy importante para prevenir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, quizá sería interesante individualizar el tratamiento con suplementos de vitamina D en función de las características de los pacientes, promovéndola en aquellos que presenten déficits de vitamina D bien caracterizados⁴⁵. Para observar efectos positivos sobre la presión arterial se recomienda un suplemento con vitamina D >1.000 UI/día⁴⁶.

En cuanto a la diabetes, aunque hay datos que sugieren un papel relevante de la vitamina D en la homeostasis glucémica, la literatura actual no permite realizar una recomendación taxativa sobre el uso de suplementos de vitamina D para el tratamiento de la diabetes mellitus. Sin embargo, se ha demostrado que la ingesta de vitamina D >800 UI/día puede contribuir a reducir el riesgo global de diabetes²¹.

Cabe destacar que en el caso de las personas obesas se requieren 2-5 veces más vitamina D que en la población con normopeso para tratar o prevenir la hipovitaminosis¹⁵.

Figura 1

Recomendaciones de suplementación de vitamina D en los pacientes con riesgo cardiovascular e hipovitaminosis

*Hidroferol.

Conclusiones

Actualmente podemos concluir que son muchos los beneficios que se le atribuyen a la vitamina D a nivel cardiovascular, aunque la evidencia disponible no es concluyente y se requieren más ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados. En todo caso, no se ha observado un efecto negativo de la suplementación con vitamina D en la aparición de eventos cardiovasculares, por lo que se debería tratar a todos los pacientes con factores de riesgo cardiovascular que presenten deficiencia de vitamina D.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de Muerte 2015. n.d. <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p417/a2015/10/&file=01001.px> (último acceso: noviembre de 2017).
2. Wijeyesundera HC, Machado M, Farahati F, Wang X, Witteman W, Van der Velde G, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. JAMA 2010;303:1841-7. doi:10.1001/jama.2010.580.

- Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, et al. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev* 2012; 13: 388-92.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@betes Study. *Diabetologia* 2012; 55: 88-93.
- Ferreira González I, et al. Situación actual del tratamiento de las dislipemias en España. *Rev Esp Cardiol (Suppl)* 2012; 12 (C): 2-7.
- Grübler MR, März W, Pilz S, et al. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events - a review of epidemiological evidence. *Rev Endocr Metab Disord* 2017 Jun; 18 (2): 259-72.
- Qi D, Nie XL, Wu S, Cai J. Vitamin D and hypertension: prospective study and meta-analysis. *PLoS One* 2017 Mar 30; 12 (3): e0174298.
- Patel A, Zhan Y. Vitamin D in cardiovascular disease. *Int J Prev Med* 2012 Sep; 3 (9): 664.
- Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: controversy unresolved. *J Am Coll Cardiol* 2017 Jul 4; 70 (1): 89-100.
- Beveridge LA, Witham MD. Vitamin D and the cardiovascular system. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2167-80.
- Singh P, et al. Vitamin D deficiency and its association with non-communicable diseases. *IPP* 2014; 2 (2): 336-46.
- Alam U, et al. Vitamin D and diabetic complications: true or false prophet? *Diabetes Ther* 2016 Mar; 7 (1): 11-26.
- Stokić E, et al. Obesity and vitamin D deficiency: trends to promote a more proatherogenic cardiometabolic risk profile. *Angiology* 2015 Mar; 66 (3): 237-43.
- Mehmood ZH, Papandreou D. An updated mini review of vitamin D and obesity: adipogenesis and inflammation state. *Open Access Maced J Med Sci* 2016 Sep 15; 4 (3): 526-32.
- Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc* 2015 May; 74 (2): 115-24.
- Pelczyńska M, et al. Hypovitaminosis D and adipose tissue - cause and effect relationships in obesity. *Ann Agric Environ Med* 2016 Sep; 23 (3): 403-9.
- Moyano C, et al. Vitamina D e hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 2012; 138 (9): 397-401.
- Faridi KF, et al. Vitamin D deficiency and non-lipid biomarkers of cardiovascular risk. *Arch Med Sci* 2017; 13 (4): 732-7.
- Kienreich K, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients* 2013; 5: 3005-21.

20. Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2017 Aug; 73: 67-76.
21. Saif-Elnasr M, et al. Role of Vitamin D on glycemic control and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *J Res Med Sci* 2017 Feb 16; 22: 22.
22. Palomer X, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008 Mar; 10 (3): 185-97.
23. Manousopoulou A, et al. Vitamin D and cardiovascular risk among adults with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2015 Oct; 45 (10): 1113-26.
24. Pilz S, et al. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010 Nov; 8 (11): 1599-608.
25. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008; 25 (3): 320-5.
26. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (10): 4023-30.
27. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension* 2010; 55 (5): 1283-8.
28. Zhang R, Li B, Gao X, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2017 Apr; 105 (4): 810-9.
29. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011 Apr; 29 (4): 636-45.
30. Sakamoto R, Jaceldo-Siegl K, Haddad E, et al. Relationship of vitamin D levels to blood pressure in a biethnic population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013 Aug; 23 (8): 776-84.
31. Van Ballegooijen AJ, Kestenbaum B, Sachs MC, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with incident hypertension: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2014 Apr 1; 63 (12): 1214-22.
32. Mehta V, et al. Does vitamin D deficiency lead to hypertension? *Cureus* 2017; 9 (2): e1038.
33. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009, 27: 1948-54.

34. Larsen T, Mose FH, Bech JN, Hansen AB, Pedersen EB. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo controlled trial. *Am J Hypertens* 2012; 25: 1215-22.
35. Carrara D, Bernini M, Bacca A, Rugani I, Duranti E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S, Bernini G. Cholecalciferol administration blunts the systemic renin-angiotensin system in essential hypertensives with hypovitaminosis D. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014; 15: 82-7.
36. Vaidya A, et al. Vitamin D and hypertension. Current Evidence and Future Directions. *Hypertension* 2010; 56: 774-9.
37. Cavalier E, Delanaye P, Souberbielle JC, et al. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: where do we stand? *Diabetes and Metabolism* 2011. [epub ahead of print] doi: 10.1016/j.diabet.2011.01.001.
38. Davidson MB, Duran P, Lee ML, Friedman TC. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care* 2013 Feb; 36 (2): 260-6.
39. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
40. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 1624-31.
41. Kavadar G, Demircioğlu DT, Özgönenel L, Emre TY. The relationship between vitamin D status, physical activity and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Bosn J Basic Med Sci* 2015 May 20; 15 (2): 62-6.
42. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double blind, randomized, placebo controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle aged, centrally obese men. *Diabetic Medicine* 2009; 26 (1): 19-27.
43. Pittas AG, Harris SS, Stark PC. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30 (4): 980-6.
44. Mathus-Viegen EM. Prevalence, pathophysiology, health consequences and treatment options of obesity in the elderly: a guideline. *Obes Facts* 2012; 5 (3): 460-83.
45. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis

incorporating individual patient data. JAMA Intern Med 2015 May; 175 (5): 745-54.

46. Chen S, et al. Vitamin D deficiency and essential hypertension. J Am Soc Hypertens 2015 November; 9 (11): 885-901.



5

Uso de la vitamina D en el paciente con enfermedad autoinmune reumática

María Fernández Alba

Servicio de Reumatología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Ricardo Gil Vélez

Servicio de Reumatología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Clara Aguilera Cros

Servicio de Reumatología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción

La vitamina D es clave en la regulación del sistema inmune, contribuyendo a la autotolerancia. Su deficiencia puede alterar la respuesta inmunológica hacia la pérdida de esa tolerancia, desempeñando un papel importante en la aparición y actividad de diversas enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas¹, como la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico o la esclerosis sistémica, entre otras².

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune que afecta principalmente a las articulaciones, causando una morbilidad significativa y una menor expectativa de vida³. Su etiología es desconocida, pero parecen entrar en juego tanto factores genéticos como ambientales. La fisiología de la AR es muy compleja aunque se conoce la implicación de la respuesta inmune mediada por células Th1, principalmente, que conduce a múltiples efectos como la activación y proliferación de células endoteliales y sinoviales, la activación de células proinflamatorias, la secreción de citoquinas y proteasas por macrófagos y células sinoviales y la producción de autoanticuerpos⁴. Se estima que la prevalencia de AR en España es de un 0,5-0,8%, es decir, aproximadamente cinco de cada mil personas la padecen⁵.

El lupus eritematoso sistémico (LES) se define como una enfermedad autoinmune sistémica crónica que afecta a múltiples sistemas dentro del organismo. Su causa y epidemiología ha sido objeto de interés durante años ya que confluyen varios factores incluyendo el sexo, la genética y el ambiente. El LES se asocia a la sobreproducción de varias citoquinas, especialmente las del tipo Th2 que median la hiperactividad de los linfocitos B, responsables de la producción de anticuerpos⁶. Las principales manifestaciones clínicas del LES, como son la nefritis, citopenias y artralgias, son consecuencia de la formación y acumulación de inmunocomplejos y niveles elevados de autoanticuerpos⁷. En España, la prevalencia del LES se estima en 9 por 10.000 habitantes⁵ aunque su incidencia es creciente⁸.

Su pronóstico ha mejorado en los últimos años, pero la calidad de vida del paciente es claramente inferior a la población general y el riesgo de muerte se multiplica por 2 o 3⁸.

La esclerosis sistémica (ES) es una de las enfermedades autoinmunes sistémicas más complejas. Las manifestaciones clínicas y patológicas de la ES son consecuencia de las alteraciones en el sistema inmune innato y adaptativo que conllevan la producción de autoanticuerpos y autoinmunidad celular, de la activación patológica de fibroblastos que causa la excesiva producción de colágeno en la piel y los órganos internos y de la vasculopatía a nivel microvascular. La ES se considera una enfermedad rara, por su baja prevalencia⁹.

El síndrome de Sjögren (SS) es una alteración autoinmune caracterizada por una infiltración de linfocitos en las glándulas exocrinas que afecta a su función, especialmente en las glándulas salivares y lacrimales. La principal sintomatología se traduce en sequedad de mucosas bucal (xerostomía) y ocular (xeroftalmia). Se calcula una prevalencia del SS del 3% entre la población mayor de 50 años, siendo mayoritariamente mujeres (9 de cada 10 casos). Puede estar relacionado con otras patologías reumáticas como la AR o el LES¹⁰.

Todas estas enfermedades reumáticas son menos frecuentes en las zonas ecuatoriales del planeta, donde la población es capaz de sintetizar vitamina D durante más tiempo a lo largo del año debido a un mayor número de horas de exposición a la luz solar. Este hecho determinó el interés de la comunidad científica en describir la relación entre el déficit de vitamina D y la presencia o ausencia de enfermedades reumáticas autoinmunes¹¹.

Déficit de la vitamina D en las enfermedades autoinmunes reumáticas

La deficiencia o insuficiencia de vitamina D se relaciona no solo con la coexistencia de enfermedades autoinmunes como el LES o la AR sino también con la actividad de algunas de estas enferme-

dades¹². Aún no se conoce con seguridad si la deficiencia de vitamina D es causa o efecto del proceso inflamatorio². Por ejemplo, estos pacientes crónicos suelen tener menos movilidad y limitan mucho el tiempo que pasan en el exterior, lo que contribuye de forma negativa a mantener adecuados niveles de vitamina D por una menor exposición solar. Además, la propia patología puede estar relacionada directamente con un mayor catabolismo o menor síntesis de la vitamina D en el organismo², o con la disfunción del receptor de la vitamina D, una de las vías moleculares asociadas al desarrollo de enfermedades autoinmunes¹³.

La vitamina D es una hormona con propiedades inmunomoduladoras que mejora la respuesta inmune innata e induce autotolerancia en la respuesta inmune adquirida¹³. La interacción de la vitamina D con el sistema inmune se produce a través de la regulación y diferenciación de células como linfocitos, macrófagos o células *natural killer* y de la regulación de la producción de citoquinas⁴. Así, por ejemplo, la vitamina D está implicada en la reducción de los niveles de producción de interleucina-2 (IL-2), interferón gamma (INF γ) y factor de necrosis tumoral (TNF); inhibición de la expresión de IL-6; inhibición de la secreción y producción de autoanticuerpos por los linfocitos B^{14,15}.

Por otro lado, el papel de la vitamina D en las enfermedades reumáticas autoinmunes inflamatorias también se puede justificar al menos a 4 niveles¹⁶:

- Presencia de receptores de vitamina D en cartílago, sinoviocitos y células musculares.
- Implicación de la vitamina D en el control de la transcripción de genes relacionados con las enfermedades reumáticas.
- Efectos endocrinos de la vitamina D, más allá de la homeostasis del calcio.
- Activación de la vitamina D más allá del riñón, en líneas celulares de monocito-macrófago y linfocitos y células epiteliales.

La deficiencia de vitamina D se asocia con la exacerbación de la respuesta inmune a través de Th1, una de las principales vías implicadas en la patogénesis de la AR⁴. Otra posible causa indi-

recta del desarrollo de la enfermedad puede ser la presencia de polimorfismos genéticos del receptor de la vitamina D: el gen *FokI* (alelo B) es un factor de riesgo de AR^{3,16}. En otras enfermedades, como en el LES, la deficiencia de vitamina D se relaciona con otras características como la fotosensibilidad, que limita la síntesis cutánea, o la disfunción hepática que puede afectar al metabolismo de 25(OH)D, o con los propios tratamientos para la enfermedad, como los corticoides o la hidroxicloroquina⁴.

Déficit de vitamina D en artritis reumatoide

Varios estudios han relacionado niveles bajos de vitamina D con la aparición y/o incremento de actividad de la AR y peor calidad de vida^{11,17-19}. En un estudio español reciente, el 40,5% de los pacientes con AR presentaba deficiencia de vitamina D, con niveles plasmáticos promedio de 25(OH)D de 20,4 ng/mL¹². Otros estudios apuntan a cifras más altas, llegando incluso a superar el 76% de pacientes con AR y deficiencia de vitamina D¹¹.

Existe cierta discrepancia entre los estudios que han relacionado los niveles bajos de 25(OH)D con la actividad de la enfermedad¹⁷⁻²¹, posiblemente debido a los tamaños pequeños de las muestras estudiadas o la heterogeneidad clínica de los pacientes incluidos³.

Dos metaanálisis publicados en 2016 determinaron que los pacientes con AR presentan concentraciones de vitamina D más bajas que los controles y que existe una relación negativa entre estos niveles y la actividad de la enfermedad (medida por la puntuación DAS28 y/o la concentración de proteína C reactiva)^{3,22}. Además, el déficit de vitamina D se considera en sí mismo un factor de riesgo para el desarrollo de la AR³.

En cuanto a la implicación de la vitamina D en la patogénesis de la AR se ha descrito que juega un papel clave en la susceptibilidad y la actividad de la enfermedad. Por un lado, inhibe la diferenciación de los monocitos en células dendríticas y, por lo tanto, reduce el número de células presentadoras de antígeno disponibles para estimular a los linfocitos T, determinantes en la AR²³.

Además, la vitamina D inhibe la proliferación de las células B antes de su diferenciación a células secretoras de inmunoglobulinas, por lo que disminuye la producción de anticuerpos²⁴ y contribuye a la inmunotolerancia a través de la respuesta inmune tanto innata como adaptativa²⁵.

Déficit de vitamina D en lupus eritematoso sistémico

Se han registrado bajos niveles de 25(OH)D en pacientes con LES en varios estudios realizados en diferentes poblaciones de países y latitudes diversos²⁶, e incluso durante los meses de verano²⁷.

En un estudio con 123 pacientes, 2 de cada 3 presentaron deficiencia de vitamina D y en el 18% de los casos era grave (<10 ng/ml). En el caso del LES, la fotosensibilidad añade aún mayor riesgo de deficiencia de vitamina D y, por tanto, de otros problemas asociados como osteoporosis o fracturas. En el estudio citado anteriormente el factor predictor más potente de deficiencia de vitamina D fue la afectación renal (OR 13,3; $p < 0,01$) seguido de la fotosensibilidad (OR 12,9; $p < 0,01$)²⁸.

El papel potencial de la deficiencia de vitamina D en la etiopatogenia y la manifestación clínica del LES se confirma mediante su correlación con el polimorfismo VDR²⁹. Además, se ha sugerido que el déficit de vitamina D en los pacientes con LES puede estar relacionado con la producción de autoanticuerpos, la activación de linfocitos B y la actividad de interferón alfa^{11,30}.

Los niveles bajos de vitamina D se han relacionado también con la actividad de la enfermedad (según las puntuaciones SLEDAI y ECLAM)^{4,16}, incluso en pacientes pediátricos, o con la fatiga asociada al lupus²⁶.

Déficit de vitamina D en otras enfermedades reumáticas autoinmunes

La relación de la deficiencia de vitamina D en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como el síndrome de Sjögren (SS), son más controvertidos. Un estudio realizado en 2014 no en-

contró diferencias significativas en las concentraciones séricas de vitamina D con respecto al grupo control. Solo se describió una correlación significativa entre los pacientes que presentaban leucopenia y los que presentaban deficiencia severa de vitamina D³¹. Sin embargo, otro estudio sí detectó menores niveles de vitamina D en pacientes con SS que en los controles, especialmente en el grupo de las mujeres, aunque no se encontró correlación con marcadores inflamatorios³².

En el caso de la esclerosis sistémica (ES), un estudio publicado en 2016 determinó que menos de un 10% de los pacientes con la patología presentaba niveles óptimos de vitamina D. El déficit de vitamina D no se asoció con mayor grado de afectación de la piel, las articulaciones, la aparición de úlceras o la actividad de la enfermedad, aunque sí con otros problemas asociados a la ES como la fibrosis pulmonar, la disfunción diastólica, las contracturas digitales o la debilidad muscular³³. Otros muchos estudios han demostrado la hipovitaminosis D en pacientes con ES, aunque la correlación con la actividad de la enfermedad y las manifestaciones clínicas es variable e incluso a veces ausente, puede ser debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas¹⁵.

Beneficios de la suplementación de vitamina D en las enfermedades autoinmunes reumáticas

En los últimos años se ha sugerido que la vitamina D y sus análogos podrían ser útiles no solo en la prevención de enfermedades autoinmunes, sino también como parte del tratamiento empleado para controlarlas⁴.

Como se ha apuntado anteriormente, los efectos de la vitamina D en el sistema inmune se traducen en la estimulación de la inmunidad innata y la reducción de la inmunidad adquirida, a múltiples niveles, lo que se ha demostrado en estudios *in vitro* recientes^{4,32}. En líneas generales, se producen menores cantidades de las citoquinas responsables de la respuesta Th1 y se incrementan los niveles de IL-4, imprescindible para la respuesta Th2, mientras

que a nivel celular se estimula la función de las células T reguladoras y se inhibe la actividad de los linfocitos Th9 y Th17, ambos implicados en las enfermedades autoinmunes como LES, AR o esclerosis múltiple^{6,11}. Por otro lado, la vitamina D puede influir en la expresión de polimorfismos del gen VDR o del gen que codifica para la enzima 1-alfa-hidroxilasa, relacionados directamente con el desarrollo de las enfermedades autoinmunes⁶.

La suplementación de vitamina D ha demostrado su potencial terapéutico en diferentes modelos animales experimentales de enfermedades autoinmunes reumáticas⁴. Por ejemplo, en ratones con artritis inducida por colágeno se ha determinado que la suplementación de vitamina D previene la progresión de la enfermedad³³. Sin embargo, a pesar de la evidencia científica disponible de los posibles usos terapéuticos de la vitamina D en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes reumáticas, se han realizado pocos estudios clínicos aleatorizados en pacientes enfocados en determinar los beneficios de la suplementación¹¹ y algunos de ellos no han llegado a conclusiones precisas³⁴. Solo se han realizado estudios aleatorizados en AR, LES y ES sobre la suplementación de vitamina D, con resultados diversos y, en algunos casos, contradictorios¹¹. En parte ello puede ser debido a los problemas éticos que supone dejar a un grupo control con riesgo de déficit de vitamina D sin suplemento¹⁶. Por lo tanto, la evidencia, en general, no es suficientemente robusta como para asegurar la eficacia de la suplementación de vitamina D en las enfermedades reumáticas autoinmunes¹¹.

Dos estudios han demostrado los efectos inmunológicos de la vitamina D en pacientes afectados por AR que se traducen en beneficios considerables^{35,36}. Se ha observado una correlación positiva entre los niveles de vitamina D y la probabilidad de remisión o buena respuesta al tratamiento y una correlación negativa con la actividad de la enfermedad y la discapacidad asociada¹⁶.

En pacientes con LES, la suplementación de vitamina D ha demostrado mejorar los niveles de los marcadores inflamatorios y autoanticuerpos en sangre. Un estudio publicado en 2014 determinó que los pacientes con niveles bajos de vitamina D eran más

propensos a desarrollar autoinmunidad, es decir, a presentar positividad para anticuerpos antinucleares, y que la suplementación de vitamina D durante 1 año conseguía reducir significativamente las cifras de citoquinas inflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- α , entre otras, y los niveles de autoanticuerpos, mejorando además la actividad de la enfermedad (puntuación SLEDAI)³⁷. Por lo tanto, en estos pacientes con déficit de vitamina D la suplementación podría ser beneficiosa, reduciendo los brotes de LES¹¹.

Otro estudio de intervención reciente analizó la actividad de la enfermedad en pacientes con LES antes y después de la suplementación con vitamina D con 2.000 UI/día de colecalciferol durante 12 meses. El tratamiento se asoció con una mejora significativa de los marcadores inflamatorios, serológicos y también de los síntomas, presentando una menor actividad (SLEDAI) de la enfermedad³³.

Otros efectos positivos asociados a la vitamina D pueden deberse a la menor gravedad de la fatiga en los pacientes con LES¹¹. Un estudio aleatorizado controlado en pacientes con LES y deficiencia de vitamina D tratados con suplementación (50.000 UI/semana + 400 UI/día) demostró que por cada incremento de 20 ng/ml de 25(OH)D en suero se reducía en un 21% el riesgo de presentar actividad de la enfermedad alta y en un 15% el riesgo de presentar proteinuria clínicamente relevante³⁸.

Por último, las evidencias de los beneficios de la vitamina D en la ES son aún menores que en AR o LES porque se derivan de un único estudio aleatorizado controlado doble ciego con un tamaño muestral pequeño que no llegó a conclusiones muy determinantes^{11,39}.

Recomendaciones sobre el suplemento de vitamina D en las enfermedades autoinmunes reumáticas

Hasta la fecha, la suplementación de vitamina D se considera segura, con bajo riesgo de hipercalcemia y urolitiasis y con pro-

tección cardiovascular¹¹, por lo que, como medida profiláctica, podría recomendarse a todos los pacientes con enfermedades reumáticas⁴⁰.

Aunque existe evidencia limitada en relación a la suplementación de vitamina D en las enfermedades autoinmunes, es importante detectar y tratar la deficiencia de vitamina D en estos pacientes por el posible papel patogénico que puede desempeñar en la evolución y comorbilidad de su enfermedad de base^{2,12}.

Un estudio en pacientes con AR observó que la mayoría presentaba deficiencia de vitamina D al inicio y que la suplementación con 400-800 UI/día no era suficiente para alcanzar niveles óptimos¹⁷, por lo que podría deducirse que se necesitan mayores cantidades de vitamina D para conseguir beneficios en estos pacientes. Uno de los estudios realizados hasta la fecha sugiere la suplementación superior a 800 UI/día en pacientes con lupus y niveles insuficientes de vitamina D²⁶. Otro trabajo apoya el uso de altas dosis de vitamina D3 en pacientes con LES con hipovitaminosis (100.000 UI/semana durante 4 semanas y 100.000 UI/mes durante 6 meses) con el fin de incrementar los niveles de células T CD4+, células T reguladoras y reducir los niveles de linfocitos B, anticuerpos antinucleares y proteinuria⁴¹.

Figura 1

Recomendaciones de suplementación de vitamina D en los pacientes con lupus eritematoso sistémico e hipovitaminosis



*Hidroferol.

Conclusiones

Aunque se requieren más estudios clínicos para demostrar los beneficios claros de la suplementación de vitamina D en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes reumáticas, se considera que puede contribuir a reducir la actividad de la enfermedad tanto en AR como en LES^{3,11}. En pacientes con LES, además, se han demostrado beneficios en varios aspectos de la enfermedad como la proteinuria o la aparición de brotes. Es importante medir los niveles plasmáticos de 25(OH)D en estos pacientes con el fin de evitar posibles deficiencias que afecten al curso de las enfermedades con un tratamiento adecuado en la práctica clínica⁴.

Bibliografía

1. Hong Q, Xu J, Xu S, Lian L, Zhang M, Ding. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2014; 53: 1994-2001.
2. Urruticoechea-Arana A, Martín-Martínez MA, Castañeda S, et al. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Res Ther* 2015; 17 (1): 211.
3. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Sep-Oct; 34 (5): 827-33.
4. Marques CD, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte AL. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Rev Bras Reumatol* 2010 Jan-Feb; 50 (1): 67-80.
5. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española.
6. Watad A, Neumann SG, Soriano A, et al. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: myth or reality? *Isr Med Assoc J* 2016 Mar-Apr; 18 (3-4): 177-82.
7. Copstead LE BJ. Alterations in Immune Function. *Pathophysiology*. 5th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2015: 205-6.
8. Rúa-Figueroa I; López-Longo FJ, Calvo-Alen J, et al. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad

- Española de Reumatología: objetivos y metodología. Reumatología Clínica 2014; 10 (1): 17-24.
9. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, et al. Pathogenesis of systemic sclerosis. Front Immunol 2015 Jun 8; 6: 272.
 10. Nair JJ, Singh TP. Sjogren's syndrome: Review of the aetiology, Pathophysiology & Potential therapeutic interventions. J Clin Exp Dent 2017 Apr 1; 9 (4): e584-e589.
 11. Franco AS, Freitas TQ, Bernardo WM, Pereira RMR. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017 Jun; 96 (23): e7024.
 12. Martín-Martínez MA, Castañeda S, Urruticoechea-Arana A, González-Gay MA. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. Reumatol Clin 2016 Nov-Dec; 12 (6): 356-7.
 13. García-Carrasco M, Romero JL. Vitamin D and autoimmune rheumatic disease. Reumatol Clin 2015 Nov-Dec; 11 (6): 333-4.
 14. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. Autoimmunity 1992; 12 (2): 143-8.
 15. Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, Wallace DJ, Koeffler HP. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. Clin Immunol 2001; 99: 82-93.
 16. Rossini M, Gatti D, Viapiana O, et al. Vitamin D and rheumatic diseases. Reumatismo. 2014 Jul 28; 66 (2): 153-70.
 17. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. Arthritis Res Ther 2010; 12: R216.
 18. Cutolo M, Otsa K, Laas K, et al. Circannual vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern *versus* Southern Europe. Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 702-4.
 19. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. J Rheumatol 2011; 38: 53-9.
 20. Craig SM, Yu F, Curtis JR, et al. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2010; 37: 275-81.
 21. Baker JF, Baker DG, Toedter G, et al. Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2012; 30: 658-64.

22. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum vitamin D level and rheumatoid arthritis disease activity: review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11 (1): e0146351.
23. Wen H, Baker JF. Vitamin D, immunoregulation, and rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2011; 17: 102-7.
24. Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, et al. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol* 2001; 99: 82-93.
25. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Cur Opin Rheumatol* 2013; 25: 184-91.
26. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, et al. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 Aug; 62 (8): 1160-5.
27. Heine G, Lahl A, Muller C, Worm M. Vitamin D deficiency in patients with cutaneous lupus erythematosus is prevalent throughout the year. *Br J Dermatol* 2010; 163: 863-5.
28. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 114-7.
29. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 3643-51.
30. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1569-74.
31. Baldini C, Delle Sedie A, Luciano N, et al. Vitamin D in "early" primary Sjögren's syndrome: does it play a role in influencing disease phenotypes? *Rheumatol Int* 2014; 34: 1159-64.
32. Cantorna MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 286-9.
33. Cantorna MT, Hayes CE, Deluca HF. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 1998; 128: 68-72.
34. Abrahamsen B, Harvey NC. The role of vitamin D supplementation in patients with rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 411-22.

35. Bansal AS, Henriquez F, Sumar N, Patel S. T helper cell subsets in arthritis and the benefits of immunomodulation by 1,25(OH)₂ vitamin D. *Rheumatol Int* 2012; 32: 845-52.
36. Van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, et al. TNF blockade requires 1,25(OH)₂D₃ to control human Th17-mediated synovial inflammation. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 606-12.
37. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2013; 40: 265-72.
38. Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1865-71.
39. Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, et al. Double-blind, placebo controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 1017-23.
40. Grazio S, Naglić ĐB, Anić B, et al. Vitamin D serum level, disease activity and functional ability in different rheumatic patients. *Am J Med Sci* 2015 Jan; 349 (1): 46-9.
41. Terrier B, Derian N, Schoindre Y, et al. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis Res Ther* 2012; 14 (5): R221.



6

Uso de la vitamina D en el paciente anciano

Teresa Crespo Rivero

*Servicio de Medicina Física y Rehabilitación.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

Nuria Rodríguez Pajuelo

*Servicio de Medicina Física y Rehabilitación.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

Aguas Santas Jiménez Sarmiento

*Servicio de Medicina Física y Rehabilitación.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

Introducción

La osteoporosis y las fracturas derivadas de ella son fuente de morbilidad y mortalidad en la población anciana¹⁻⁴. Además, cuando el paciente sufre una fractura ósea suele ser el comienzo, en muchas ocasiones, de la decadencia física y psicológica que desemboca frecuentemente en dependencia, fragilidad y el inicio de otras condiciones médicas derivadas de todo lo anterior. Como médicos especialistas en Rehabilitación atendemos habitualmente a pacientes de edad avanzada con riesgo elevado de caídas y en la mayoría de ocasiones con fracturas derivadas de las mismas.

Tanto la edad mayor de 65 años como las caídas frecuentes son dos de los principales factores de riesgo relacionados con la disminución de la densidad mineral ósea y, como consecuencia, de un mayor riesgo de fracturas (Grado de recomendación B)^{2,5}. Así, se ha demostrado que la incidencia de fracturas y caídas se incrementa dramáticamente con la edad. Entre el 30-40% de la población sana mayor de 65 años sufre una caída al año, aumentando dicho porcentaje cuando se encuentran institucionalizados^{6,7}. Cuantas más caídas sufran, mayor es la probabilidad de fracturas óseas (Grado de recomendación A)⁵.

Las fracturas más prevalentes en los ancianos son las de cadera, columna vertebral y extremo distal de radio^{6,7}. La peor complicación de la osteoporosis en esta población la constituye la fractura de cadera, debido a su impacto sobre la calidad de vida y la elevada morbimortalidad asociada⁶. Los factores más frecuentemente relacionados con esta prevalencia son la debilidad muscular, la historia previa de caídas, la alteración de la marcha y/o equilibrio y la toma de fármacos psicótropos o benzodiazepinas^{6,7}.

Déficit de vitamina D en la población anciana

La vitamina D tiene relación directa con el desarrollo de osteoporosis y, secundariamente, con la aparición de fracturas. El

déficit de vitamina D es endémico y muy prevalente en la población anciana, principalmente en pacientes hospitalizados y/o con enfermedades crónicas, debido a la baja exposición solar, a la dieta baja en calcio, a problemas de absorción intestinal y al ejercicio físico casi inexistente^{5,6,8}.

Entre las **causas** más frecuentes de deficiencia de vitamina D en la población geriátrica destacamos la reducción de la síntesis cutánea, de la cual proviene hasta el 90% del aporte de vitamina D al organismo, siendo la baja exposición solar el factor más determinante para ello^{3,6,7}. También cabe destacar el resto de causas como son la reducción de la biodisponibilidad secundaria a otras enfermedades sistémicas, entre las que se encuentran la obesidad, causante del secuestro de la vitamina D en los adipocitos, el uso de fármacos que disminuyen su absorción, la disminución de la síntesis hepática, el síndrome nefrótico, la enfermedad renal crónica u otras enfermedades adquiridas como son el hiperparatiroidismo primario, tuberculosis, otras enfermedades granulomatosas, linfomas o hipertiroidismo³.

Entre las **consecuencias** del déficit de vitamina D en la población anciana, se ha demostrado que está asociado con entidades como hiperparatiroidismo secundario, pérdida de masa ósea, debilidad muscular, inestabilidad postural, lo que conlleva a un aumento del riesgo de caídas y, por lo tanto, también de fracturas^{3,9}. Señalar que los pacientes con fractura de cadera y déficit de vitamina D asociado han demostrado tener peores resultados funcionales y mayor riesgo de caída en el seguimiento a un año¹.

Beneficios del suplemento de vitamina D en la población anciana

Actualmente se acepta además la teoría de que la vitamina D mejora la fuerza muscular y previene de esta forma el riesgo de caídas. El mecanismo por el cual tiene este efecto podría explicarse con el hecho de que la 1,25(OH)D se une al núcleo de las células musculares mejorando su habilidad para la contrac-

ción⁵. Otros postulan que aumentan el número y tamaño de las fibras musculares tipo II, aumentando también de esta forma la fuerza y la resistencia muscular⁵.

Aunque la evidencia existente es aún controvertida^{5,6}, los estudios publicados hasta el momento indican que los suplementos de vitamina D y calcio son efectivos para prevenir las fracturas en los ancianos^{1,6}, siendo su eficacia mayor en referencia al grado de insuficiencia de vitamina D previa y a la edad.

Diferentes estudios han demostrado la relación entre la suplementación con vitamina D y el beneficio en la reducción del riesgo de fracturas óseas. Un metaanálisis de Bischoff-Ferrari y colaboradores comprobó que suplementar con 700-800 UI/día se asociaba a una reducción del 23% del riesgo de fractura no vertebral y del 26% de las fracturas de cadera, mientras que una dosis <400 UI/día no tenía ningún efecto¹⁰. El mismo grupo realizó un estudio en pacientes mayores de 65 años donde demostraron de nuevo que la suplementación con dosis >800 UI/día redujo el riesgo de fractura no vertebral un 14%, cifra que alcanzó el 30% en el caso de la fractura de cadera¹¹. En la misma línea, la Fundación Nacional de Osteoporosis publicó un metaanálisis en 2016 donde se asoció la suplementación con vitamina D a una reducción del riesgo de fracturas total del 15% y de fractura de cadera del 30%¹².

Otros estudios apuntan a una posible reducción del riesgo de caídas con la suplementación de vitamina D. Por ejemplo, en personas con una edad media de 80 años, institucionalizados o que vivían en la comunidad, la suplementación con 700-1.000 UI/día redujo el riesgo de caídas en un 19%, mientras que dosis menores no consiguieron este beneficio¹³. Una revisión científica posterior indicó que solo se beneficiaban del suplemento aquellos ancianos que presentaban deficiencias de vitamina D en condiciones basales¹⁴.

Por otro lado, los suplementos de vitamina D asociados a calcio pueden mejorar la eficacia de los tratamientos para la osteoporosis^{15,16}.

Recomendaciones sobre el suplemento de vitamina D en la población anciana

Según las guías de práctica clínica, una exposición solar habitual controla los niveles de vitamina D (Grado de recomendación B)⁵ y el ejercicio físico suave practicado de forma regular con la finalidad de mejorar el equilibrio y la fuerza muscular controla el riesgo de caídas (Grado de recomendación A)⁵. Actualmente se aconseja la exposición solar dos veces a la semana durante un tiempo aproximado de 5 a 30 minutos, sin hacerlo en la franja horaria donde el sol es más fuerte y dañino, esto es, en las horas del mediodía de los meses más calurosos^{6,17}.

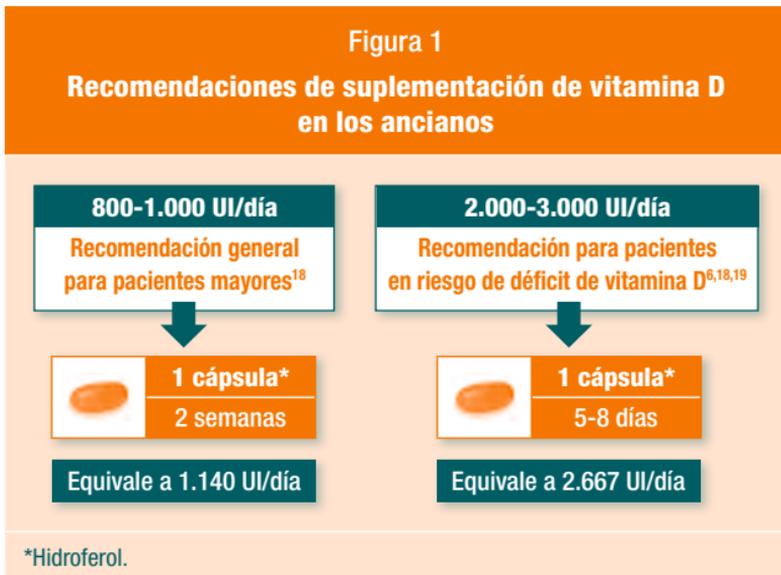
Sin embargo, como se ha apuntado previamente, la población anciana presenta una baja exposición solar, por lo que el riesgo de deficiencia de vitamina D es mayor en estos pacientes y puede ser necesaria la suplementación en estos casos^{3,6,7}.

Para determinar si existe una deficiencia de vitamina D en un paciente anciano, se miden los niveles del mayor metabolito circulante: 25(OH)D en ng/ml. Como en el resto de la población, se consideran deficientes los niveles por debajo de 20 ng/ml, insuficientes de 21-29 ng/ml, deseados de 30-60 ng/ml e intoxicación los que se encuentran por encima de 150 ng/ml^{5,6}. Se recomienda realizar una determinación anual en los pacientes con riesgo de déficit de vitamina D para poder iniciar cuanto antes el tratamiento si fuera necesario.

El diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de vitamina D son procesos sencillos y de bajo coste⁶. Además, la eficacia de la suplementación con vitamina D en la prevención de la osteoporosis y, secundariamente, en la mejora de la función muscular, la reducción de la aparición de fracturas por fragilidad y la disminución del riesgo de caídas cuenta, como se ha apuntado previamente, con la evidencia suficiente para ser una práctica aceptada en la actualidad.

En la actualidad no existe un consenso uniforme en lo referente al tratamiento con vitamina D en el anciano⁶. La dosis de vita-

mina D recomendada en pacientes ancianos está entre 800 y 1.000 UI/día¹⁸, pudiendo llegar hasta una dosis de 2.000-3.000 UI diarias en pacientes que, como hemos mencionado, tengan alguno de los factores que predisponen al déficit de vitamina D, como pueden ser la obesidad o la baja exposición solar (institucionalizados, confinados en el hogar...)^{6,18,19}. Reseñar que las dosis de hasta 2.000 UI/día son seguras y no necesitan monitorización y que la dosis máxima tolerada sería de 4.000 UI/día.



Existe una aprobación general respecto a la administración de la vitamina D asociada al calcio, siendo de esta forma más efectiva en la inhibición de la parathormona (PTH) que administrada sola^{5,6}. Por lo tanto, el tratamiento con vitamina D se administrará asociado a 1.200-1.500 mg de calcio diarios⁵ (Grado de evidencia 1B)⁶.

Se pueden distinguir tres grupos con elevado riesgo de caída dentro de la población anciana en los que parece haber un mayor consenso respecto a la **necesidad de suplementar con calcio y vitamina D**^{6,7}:

- Pacientes que se encuentren en tratamiento para la osteoporosis con fármacos antirresortivos y osteoformadores. Cual-

quier tratamiento de este tipo debe asociar tratamiento con calcio y vitamina D (Grado de recomendación A)⁵.

- Pacientes que se encuentren en tratamiento con glucocorticoides.
- Pacientes con alto riesgo de deficiencia de vitamina D, especialmente ancianos e institucionalizados.

Las recomendaciones actuales con mayor evidencia establecen beneficios claros de la suplementación con vitamina D en todos los ancianos sin una adecuada exposición solar con una dosis de al menos **800 UI/día junto con 1.200-1.500 mg de calcio** elemento, con un grado de evidencia 2B⁶. En los ancianos con déficit de vitamina D establecido (niveles inferiores a 20 ng/ml) la dosis administrada será de 50.000 UI durante 6 a 8 semanas y posteriormente de 800-1.000 UI/día (Grado de evidencia 1A)⁶, al igual que en pacientes con insuficiencia de vitamina D (Grado de evidencia 2B)⁶. Además, todas las personas mayores de 65 años deberían recibir 400 UI/día (Grado de evidencia A)⁵.

En cuanto a los suplementos disponibles destacan colecalciferol (vitamina D3), solo en gotas de solución y frascos bebibles y de calcifediol [25(OH)D] en gotas, ampollas bebibles y cápsulas blandas. Una de las principales diferencias entre ambos es que el calcifediol es 1,5-2 veces más potente que el colecalciferol para elevar las concentraciones de 25(OH)D²⁰.

El objetivo de la suplementación con vitamina D es alcanzar unos niveles superiores a 30 ng/ml. Se deben medir los niveles de 25(OH)D a los tres meses del inicio del tratamiento para comprobar si se ha conseguido el objetivo^{6,21}.

Una vez iniciado el tratamiento con vitamina D del paciente anciano nos podemos encontrar con dos problemas principales en su manejo: la aparición de efectos secundarios y la falta de adherencia terapéutica. En cuanto a la seguridad del tratamiento con vitamina D, estudios de evidencia 1++ concluyen que la suplementación es segura, con tendencia a reducir la mortalidad sin elevados efectos secundarios, en su mayoría de carácter leve-moderado. De hecho, la intoxicación, que corresponde-

ría a niveles de 25(OH)D por encima de 150 ng/ml y cursaría con hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipercalciuria secundarias, es extremadamente rara^{5,22}.

Por otro lado, la adherencia del paciente al tratamiento con vitamina D es un factor limitante al analizar la eficacia de la suplementación en la mayoría de los ensayos clínicos⁶. Es muy importante insistir al paciente en que debe cumplir de forma estricta la pauta terapéutica marcada, explicando e informando de los efectos negativos derivados de suspenderla o de no realizar el tratamiento de forma adecuada.

Conclusiones

La calidad de vida, la esperanza de vida libre de enfermedad²³ y la autonomía del paciente son aspectos fundamentales en la población anciana. En ellos la osteoporosis es una patología de elevada prevalencia y ésta juega un papel importante en su período de decadencia. Su diagnóstico, control y tratamiento mediante suplementos de vitamina D no precisan de complejos conocimientos, se han demostrado eficaces y eficientes, protegiendo al anciano del riesgo elevado de caídas y de sus consecuencias, con significativa repercusión en su calidad de vida, autonomía y grado de dependencia.

Bibliografía

1. LeBoff MS, Hawkes WG, Glowacki J, Yu-Yahiro J, Hurwitz S, Magaziner J. Vitamin D deficiency and postfracture changes in lower extremity function and falls in women with hip fracture. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1283-90.
2. Hegeman JH, Willemsen G, Van Nieuwpoort J, Kreeftenberg HG, Van der Veer E, Slaets JP, ten Duis HJ. Effective tracing of osteoporosis at a fracture and osteoporosis clinic in Groningen; an analysis of the first 100 patients. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148 (44): 2180-5.
3. Deplanque X, Wullens A, Norberciak L. Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in healthy adults aged 18-65 years in northern France. *Rev Med Interne* 2017; 38 (6): 368-73.

4. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, Pherson GC. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in the elderly (Randomized evaluation of calcium or vitamin D RECORD): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8.
5. Gimeno J. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D. Guías internacionales y nacionales. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014; 6 (1): 19-22.
6. Marañón E, Omonte J, Álvarez ML, Serra JA. Vitamina D y fracturas en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2011; 46 (3): 151-62.
7. Bjelakovic G, Glud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Citado en Cochrane Library CD007470.
8. Rodríguez Espinosa J. Hipovitaminosis D en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 539-40.
9. Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 953241.
10. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
11. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367: 40-9.
12. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016; 27: 367-76.
13. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
14. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Puertas S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD007146.
15. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 239-44.

16. Peris P, Martínez Ferrer A, Monagal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25(OH)D serum levels influence adequate response to biphosphonates treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012; 51: 54-8.
17. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 377: 266-81.
18. SEIOMM: Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D.
19. Ferrari S. Vitamine D in patients with osteoporosis: sufficient or necessary? *Rev Med Suisse* 2007; 3 (115): 1515-6, 1518-20.
20. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D3 and calciferol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164: 205-8.
21. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting S, Leslie W, Cole D, et al. Vitamin D in adult health and disease a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ* 2010; 182: 610-8.
22. Harbour R, Miller J, for the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-6.
23. <http://www.ine.es/>.



7

Uso de la vitamina D en el paciente con nefropatía

Alberto Ruiz Román

MIR Servicio de Reumatología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

María Arcila Durán

MIR Servicio de Reumatología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Francisco Roca Oporto

MIR Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) define un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan la estructura y función del riñón. La clasificación se basa en estadios de severidad definidos por la tasa de filtrado glomerular (FG) y por el diagnóstico clínico¹. Las guías KDIGO 2012 (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) publicadas en 2013 y confirmadas por la Sociedad Española de Nefrología^{2,3} definen la ERC (independientemente del diagnóstico clínico), como la presencia durante al menos **tres** meses de al menos una de las siguientes situaciones: FG inferior a 60 ml/min/1,73 m² y/o lesión renal, definida por la presencia de anomalías estructurales o funcionales del riñón, que puedan provocar potencialmente un descenso del FG¹.

Aproximadamente 4 millones de personas padecen ERC en España. Alrededor de 25.000 personas necesitan diálisis y otras tantas requieren un trasplante renal funcional. La prevalencia y la gravedad de la ERC aumenta progresivamente con el envejecimiento: el 22% en mayores de 64 años, el 40% en mayores de 80 años; el 21,4% de los pacientes mayores de 64 años presenta ERC de estadio 3-5¹.

La ERC se presenta asociada a cuatro patologías crónicas de alta prevalencia como son la diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica. En la práctica, muchos de estos pacientes son pluripatológicos y pacientes crónicos complejos¹. De hecho, la diabetes es la principal causa de la necesidad de diálisis o trasplante por enfermedad renal en etapa terminal (ERET)⁴.

La ERC se asocia a un mayor riesgo de mortalidad, principalmente en presencia de enfermedades asociadas. Por ejemplo, en el caso de pacientes diabéticos con ERET en diálisis, solo el 30% sobrevive más allá de los 5 años⁴.

Conforme se deteriora el riñón aparecen alteraciones en el metabolismo mineral, ya desde los primeros estadios. Al principio es común el desarrollo de hiperparatiriodismo e hipovitamino-

sis D, mientras que la hiperfosfatemia solo se detecta en fases más avanzadas⁵. La hiperfosfatemia, la hipocalcemia y la deficiencia de vitamina D (niveles plasmáticos de calcifediol y calcitriol) asociadas a la ERC predicen la mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular en pacientes en diálisis. Además, se relacionan con el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario que contribuye a un mayor riesgo cardiovascular^{5,6}.

Déficit de vitamina D en la ERC

Existe una elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D en todos los estadios de la ERC, aunque aumenta con la gravedad de la enfermedad⁶⁻⁸. Las mujeres, los pacientes mayores y los diabéticos presentan mayor riesgo de sufrir hipovitaminosis D⁷.

En España, aproximadamente la mitad de los pacientes con ERC presentan déficit de vitamina D y solo uno de cada 10 tiene niveles por encima de 30 ng/ml⁷. Entre las posibles causas destaca la alteración del metabolismo de la vitamina D, típica de la ERC, que deriva en hiperparatiroidismo secundario y en la reducción de la síntesis de la vitamina⁹. Por otro lado, los pacientes con ERC, especialmente en estadios avanzados, no suelen salir mucho al exterior por lo que la exposición a la luz solar es baja⁴. Además, la ingesta de vitamina D en la dieta suele ser inadecuada y se pierden metabolitos de 25(OH)D y proteína fijadora de vitamina D (VDBP) en la orina^{6,9}.

En la ERC, la alteración del metabolismo de la vitamina D es uno de los principales factores que influyen en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario y el trastorno mineral óseo asociado⁶ (TMO-ERC), un síndrome sistémico caracterizado por alteraciones en los niveles plasmáticos de calcio, fósforo y PTH, en el metabolismo de la vitamina D y en el recambio óseo que se asocia a mayor calcificación vascular y mortalidad¹⁰. La deficiencia de vitamina D provoca la reducción de los niveles plasmáticos de calcio, ya que afecta a la absorción intestinal del mineral, que se ve reducida en más del 50%^{7,11}. Esto estimula la secreción de la hormona PTH para movilizar el calcio desde los

huesos y corregir la calcemia, incrementando así la reabsorción tubular de calcio y la producción renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}^{11}$.

Estudios observacionales apuntan a que la deficiencia de vitamina D se correlaciona con peor evolución clínica e incluso mayor riesgo de muerte. Entre otros efectos, se han descrito los siguientes: enfermedad cardiovascular, marcadores de daño renal, entre ellos la albuminuria, la progresión renal, la calcificación vascular o la hipertrofia ventricular izquierda⁶.

El mayor riesgo cardiovascular está mediado, al menos en parte, por los niveles inadecuados de vitamina D que, junto con el incremento en los niveles de PTH, conllevan un aumento de la inflamación sistémica, con cifras elevadas de proteína C reactiva e interleucina-10¹¹.

La relación de la deficiencia de vitamina D con la mortalidad se atribuye a diferentes aspectos, como la alteración de la proliferación y diferenciación celular, la función inmune o algunos procesos tisulares⁴. En concreto se han propuesto varios mecanismos como la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la hipertrofia de los cardiomiocitos o la calcificación vascular⁸. El riesgo incrementado de mortalidad debido a bajos niveles de vitamina D se ha registrado tanto en pacientes con estadios tempranos como en fases más avanzadas de la enfermedad, especialmente en casos de cifras menores de 15 ng/ml^{4,5,8,9}.

Beneficios de la vitamina D en el paciente con nefropatía

La deficiencia de vitamina D es un problema muy común en los pacientes con ERC que se puede corregir mediante la suplementación, consiguiendo mejorar las alteraciones minerales y óseas derivadas de la enfermedad e incluso mejorar la anemia en pacientes en diálisis¹². Hace más de 6 décadas que se describió el uso de los derivados de la vitamina D en el tratamiento de la ERC, especialmente para tratar el hiperparatiroidismo secundario. Colecalciferol y calcifediol fueron los primeros que se

utilizaron y, en los años setenta, se introdujo el calcitriol. A partir de entonces se han desarrollado otros derivados que más o menos aportan similares ventajas¹³.

La suplementación de vitamina D es una intervención barata y potencialmente efectiva en el tratamiento de los pacientes con ERC⁶. Cuanto mayores son los niveles de vitamina D, más lenta es la progresión de la ERC a un estadio terminal⁶, por lo que se deberían asegurar niveles suficientes de vitamina D en los pacientes con nefropatías⁹.

Entre los beneficios de la vitamina D en la ERC destaca la disminución del riesgo de muerte, que se puede explicar por un efecto protector a diferentes niveles: inhibición del sistema renina-angiotensina, mejora de la sensibilidad y la secreción de insulina, inhibición de la proliferación de las células del músculo liso vascular, la protección de la función de las células endoteliales, la modulación de procesos inflamatorios, la inhibición de la actividad anticoagulante y la inhibición de la proliferación e hipertrofia de las células del miocardio¹¹. Se ha descrito también un efecto neuroprotector de la vitamina D, que se atribuye a la disminución de la trombogénesis y a la regulación de la síntesis de IGF-1, y un efecto renoprotector, al reducir la fibrosis, la apoptosis y la inflamación mediante la supresión de la vía NF- κ B y la disminución de citoquinas proinflamatorias y profibróticas⁴. El bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante la inhibición de la síntesis de la renina y de la expresión de los receptores AT1 en el riñón, puede conllevar efectos protectores a nivel cardiaco y renal, modulando la presión arterial, reduciendo la proteinuria y mejorando la disfunción del riñón^{4,6}.

Según un metaanálisis publicado en 2013 que incluyó 14 ensayos clínicos y casi 195.000 pacientes, la suplementación de vitamina D redujo significativamente el riesgo relativo de muerte por cualquier causa en un 27% a los 3 años y en un 33% a los 5 años, especialmente en pacientes que presentaban hiperparatiroidismo secundario. De igual forma, el riesgo relativo de muerte por causa cardiovascular también disminuyó de manera

significativa, concretamente en un 37%. El beneficio en supervivencia se observó tanto en pacientes con ERC en estadios iniciales como en aquellos con enfermedad terminal, en diálisis, y fue superior en pacientes con mayor grado de hiperparatiroidismo¹².

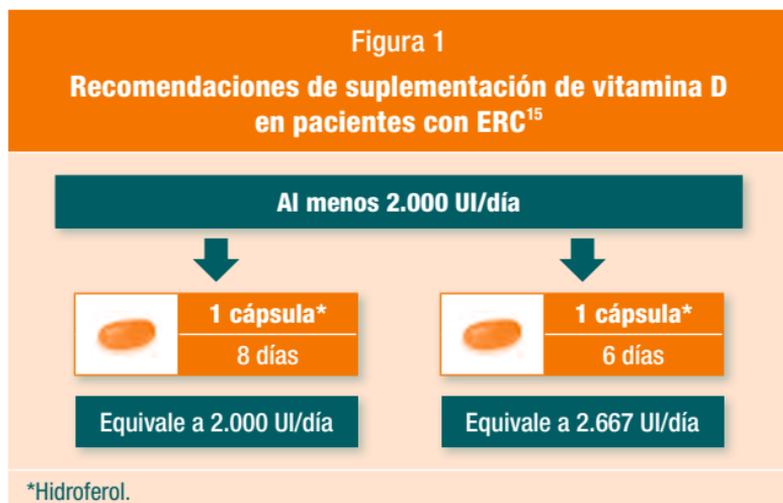
Recomendaciones de suplementación de vitamina D en pacientes con nefropatía

La elevada prevalencia del déficit de vitamina D en pacientes con diferentes grados de severidad de ERC sugiere que la mayoría de ellos podría beneficiarse del incremento en los niveles de vitamina D. La evidencia derivada de estudios observacionales que apunta que la suplementación de vitamina D reduce la mortalidad cardiovascular o de cualquier causa apoya también la prescripción del tratamiento en pacientes con ERC¹².

Por otro lado, los beneficios demostrados sobre la salud mineral ósea y el perfil de seguridad aceptable, junto con la fácil accesibilidad y el bajo precio, hacen que los suplementos de vitamina D sean una opción a valorar en el tratamiento de la ERC, sobre todo en algunos pacientes concretos¹¹. De hecho, las guías actuales sugieren la suplementación de vitamina D en los pacientes con ERC, aunque los niveles óptimos y la concentración máxima segura que evite la aparición de hipercalcemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia no se han fijado^{6,9}.

En base a los beneficios de la vitamina D en la salud de los pacientes con ERC, las guías de práctica clínica KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) sugieren cuantificar los niveles de calcifediol sérico y corregir la deficiencia de vitamina D en pacientes con ERC de estadio 3-5^{9,13,14}. La SEN recomienda que los valores de calcifediol sérico sean al menos de 30 ng/ml para manejar las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en cualquier estadio de la ERC¹⁴. Para alcanzar niveles óptimos de vitamina D en pacientes con ERC se requieren al menos 2.000 UI/día¹⁵.

Se puede suplementar con ergocalciferol, colecalciferol, o directamente con calcifediol ampliamente utilizado en España¹⁶. La suplementación con calcifediol presenta la ventaja de reponer directamente los niveles insuficientes de vitamina D, siendo el tratamiento de elección en pacientes con alteraciones hepáticas, ya que no requiere la hidroxilación en el hígado para ser activo. Además, su vida media más larga (2-3 semanas) permite espaciar las dosis en el tiempo¹⁴.



Conclusiones

La ERC se suele asociar con deficiencias de vitamina D⁶⁻⁸ que conllevan mayores problemas de salud para los pacientes con nefropatías⁶, principalmente a nivel cardiovascular y asociados a un mayor riesgo de muerte^{6,11}. La suplementación de vitamina D, que se viene utilizando desde hace más de 60 años para tratar el hiperparatiroidismo secundario en la ERC, puede corregir la deficiencia de vitamina D en estos pacientes, contribuyendo a mejorar las alteraciones óseas y minerales y a reducir la mortalidad¹².

Bibliografía

1. Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS. Subdirección

- General de Calidad y Cohesión. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Consejerías de Sanidad de las CCAA. Febrero 2015.
2. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: S6-308
 3. Gorostidi M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014; 34 (3): 1-15.
 4. Schiller A, Gadalean F, Schiller O, Timar R, Bob F, Munteanu M, et al. Vitamin D deficiency-prognostic marker or mortality risk factor in end stage renal disease patients with diabetes mellitus treated with hemodialysis-a prospective multicenter study. *PLoS ONE* 2015; 10 (5): e0126586.
 5. Chartsrisak K, Vipattawat K, Assanatham M, et al. Mineral metabolism and outcomes in chronic kidney disease stage 2-4 patients. *BMC Nephrol* 2013 Jan 16; (14): 14.
 6. Molina P, et al. What is the optimal level of vitamin D in non-dialysis chronic kidney disease population? *World J Nephrol* 2016 Sep 6; 5 (5): 471-81.
 7. Yuste C, et al. Vitamin D deficiency in a Spanish cohort of patients with chronic kidney disease. *Med Clin (Barc)* 2013 Oct 19; 141 (8): 338-42.
 8. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2011 Oct; 58 (4): 536-43.
 9. Pilz S, et al. Vitamin D status and mortality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Nov; 26 (11): 3603-9.
 10. Zheng Z, Shi H, Jia J, et al. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies. *BMC Nephrol* 2013 Sep 25; (14): 199.
 11. Pedro-Botet J. Vitamina D: ¿un nuevo factor de riesgo cardiovascular? *Clin Invest Arterioscl* 2010; 22 (2): 72-78.
 12. Duranton F, et al. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2013; 37 (3): 239-48.
 13. Pavlovic D, Katicic D, Gulin T, Josipovic J. Vitamin d in the patients with chronic kidney disease: when, to whom and in which form. *Mater Sociomed* 2015 Apr; 27 (2): 122-4.

14. González Casaus ML. Vitamina D en la enfermedad renal crónica. Hospital Central de la Defensa, Madrid. Revista Nefrología 0.3265/ Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2930.
15. Álvarez J, et al. Vitamin D supplementation in pre-dialysis chronic kidney disease: a systematic review. *Dermatoendocrinol* 2012 Apr 1; 4 (2): 118-27.
16. Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, et al. Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2015; 35 (1): 28-41.

8

Uso de la vitamina D en el paciente oncológico

Aurora Rodríguez Vázquez

MIR Medicina Familiar y Comunitaria.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Lara Méndez Díaz

MIR Reumatología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Manuel León Luque

MIR Reumatología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Miguel García Carrasco

MIR Oncología Médica.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción

El cáncer es un problema de alta prevalencia en nuestro país, cuyo diagnóstico está aumentando de manera constante en las últimas dos décadas. Los tumores más frecuentes son el colorrectal, de próstata, pulmón, mama, vejiga y estómago.

El cáncer provoca más de tres millones y medio de ingresos hospitalarios cada año y se sitúa como la principal causa de muerte entre los hombres, siendo la segunda entre las mujeres por detrás de las enfermedades cardiovasculares¹.

En España cada año se diagnostican alrededor de 250.000 casos de cáncer y 106.000 fallecimientos asociados a la enfermedad. Una de cada tres muertes en hombres y una de cada cinco en mujeres se deben a tumores malignos. Además, un tercio de estos fallecimientos son debidos a causas evitables como el tabaco, las infecciones y el alcohol, como principales factores de riesgo¹.

En los últimos años se ha conseguido prolongar significativamente la supervivencia del cáncer gracias a los avances terapéuticos y en diagnóstico precoz, especialmente en algunos tipos concretos como el cáncer de mama o colon.

En España, al igual que en el resto de países de nuestro entorno, la supervivencia a los 5 años se sitúa en un 53%, pero sigue siendo una de las principales causas de morbilidad, tanto en nuestro país como en el resto del mundo¹.

Estudios observacionales publicados en los últimos años han relacionado bajos niveles plasmáticos de 25(OH)D con una mayor incidencia de cáncer, especialmente de ciertos tipos como mama, colorrectal, pulmón, hígado o páncreas, entre otros².

En varios estudios preclínicos, clínicos y epidemiológicos se ha descrito el papel de la vitamina D tanto en la prevención del desarrollo del cáncer como en el tratamiento, formando parte de la terapia antitumoral³.

Déficit de vitamina D en el paciente oncológico

En líneas generales, entre el 20 y el 60% de los pacientes con cáncer presentan déficit de vitamina D⁴ e incluso las cifras son superiores en el caso de considerar los niveles insuficientes, llegando por ejemplo al 75% entre las mujeres con cáncer de mama⁵ o al 83% en el caso de tumores óseos⁶. Es común encontrar deficiencia de vitamina D también en cáncer de ovario, colon, gástrico, próstata, melanoma o neoplasias hematológicas, entre otros tipos⁷⁻¹¹.

El déficit de vitamina D se ha asociado tanto a un mayor riesgo de algunos tipos de cáncer como a un peor pronóstico^{3,4,12}, mayor agresividad tumoral⁴ y riesgo de recaída¹² e incluso mayor riesgo de mortalidad^{13,14} y peor calidad de vida¹².

Por otro lado, en pacientes con cáncer los niveles bajos de vitamina D se han relacionado con otros problemas secundarios al propio tumor, como es el mayor riesgo de infecciones o de trastornos depresivos¹³. En el caso concreto del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, el déficit de vitamina D puede tener consecuencias importantes a nivel óseo, con mayor riesgo de pérdida de densidad ósea y, por tanto, de fracturas¹⁵.

La eficacia del tratamiento analgésico con opioides, tan común entre los pacientes oncológicos, también puede verse afectado por los bajos niveles de vitamina D y, por lo tanto, la deficiencia vitamínica puede incrementar el dolor que padecen los pacientes, que pueden requerir mayor grado de analgesia para paliarlo¹³.

El mecanismo fisiológico del efecto de la vitamina D sobre el dolor no se conoce bien, pero la evidencia derivada de estudios clínicos y modelos animales sugiere que la deficiencia de vitamina D afecta a la función nerviosa periférica y parasimpática. El efecto antiinflamatorio de la vitamina D, especialmente en cuanto a su efecto sobre la función de los linfocitos T, también puede estar relacionado con su poder analgésico¹⁶.

Papel de los polimorfismos del receptor de la vitamina D en el cáncer

La implicación de la vitamina D en el cáncer se puede explicar, en parte, a través del papel de su receptor (VDR) que interactúa con varias rutas de señalización intracelulares relacionadas con el desarrollo tumoral. Las variaciones genéticas del VDR (polimorfismos) pueden afectar a los niveles plasmáticos de vitamina D en cada individuo porque condicionan la síntesis en la piel, la hidroxilación en el hígado y riñón y, en general, el metabolismo y degradación de la vitamina D en el organismo. Se piensa que un VDR menos activo puede estar asociado a una mayor susceptibilidad a padecer cáncer o incluso a presentar un tumor más agresivo¹⁷. De hecho, se han descrito varios polimorfismos de un solo nucleótido en el receptor de la vitamina D (VDR) que pueden estar relacionados con el desarrollo tumoral.

Los dos polimorfismos de VDR más estudiados en su relación con el cáncer son *FokI* y *BsmI*. El primero produce una proteína VDR que es un poco más larga de lo normal, mientras que el segundo afecta a la estabilidad del ARN mensajero responsable de formar la proteína del receptor. Según los resultados de un metaanálisis, la presencia del polimorfismo *FokI* se asoció con un incremento del 30% del riesgo de cáncer de piel y del 14% en el cáncer de mama, mientras que la presencia de al menos una copia del polimorfismo *BsmI* B se relacionó con una reducción del 6-7% del riesgo de cáncer de próstata¹⁷. Por otro lado, el polimorfismo *Apal* se ha relacionado con el desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis C crónica¹⁸.

Otros polimorfismos interesantes en el desarrollo del cáncer asociados a los niveles de vitamina D son los que afectan a las enzimas responsables de su metabolismo. Un ejemplo es el caso *CYP24A1*, el gen que codifica para la 24-hidroxilasa, la enzima que degrada $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, que se ha demostrado que aumenta el riesgo de cáncer de mama¹⁹.

Los polimorfismos genéticos relacionados con la vitamina D pueden ayudar a identificar subgrupos más susceptibles al cáncer que se puedan beneficiar en mayor medida de las estrategias orientadas a corregir las deficiencias de vitamina D¹⁸.

Beneficios de la suplementación de vitamina D en cáncer

Los mecanismos a través de los cuales la vitamina D reduce el riesgo de cáncer y contribuye a incrementar la supervivencia son bien conocidos². La descripción de los efectos potenciales antiproliferativos de la vitamina D en los últimos años han justificado el gran interés actual en la investigación sobre la relación de la vitamina D y el cáncer. Los mecanismos celulares del posible efecto antineoplásico de la vitamina D se resumen a continuación²⁰.

- **Alteraciones en los niveles de VDR y metabolismo de la vitamina D:** la pérdida de expresión de VDR y *CYP27B1*, característica de la desdiferenciación tumoral, es un signo de mal pronóstico. El aumento de la expresión de *CYP24A1* se asocia a resistencia a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y también a peor pronóstico²⁰.
- **Regulación de micro ácidos ribonucleicos (miARN) y ARN largos no codificado (lncARN):** algunos miARN están regulados por $1,25(\text{OH})\text{D}$ -VDR, como el miR145, que bloquea la expresión de *E2F3*, un regulador clave de la proliferación. El receptor de la vitamina D también regula algunos lncARN oncogénicos, como por ejemplo en los queratinocitos²⁰.
- **Efecto antiproliferativo mediante activación de apoptosis:** varios estudios confirman que la vitamina D puede suprimir la proliferación celular a través de efectos inhibidores sobre varios reguladores que controlan del ciclo celular y que provocan la parada en la transición G_0/G_1 , por ejemplo, en líneas celulares de cáncer de próstata, de cáncer de cabeza y cuello o de mama, entre otras²¹.

- **Reparación del daño de ADN:** $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ activa una cascada de señalización que promueve la respuesta antioxidante mediada por el receptor VDR²¹.
- **Inhibición de la angiogénesis:** $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ reduce la expresión del factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF), inhibiendo la proliferación endotelial y la neovascularización²⁰.
- **Inhibición de metástasis:** $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ reduce la adhesión e invasión de los tejidos, lo que afecta a la capacidad de dispersión del tumor y, por lo tanto, inhibe la metástasis^{7,9}. Participan varios mecanismos, entre ellos el aumento de expresión de E-cadherina y la reducción de la expresión de la molécula 1 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario²⁰.

La forma bioactiva de la vitamina D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, también tiene la capacidad de afectar a la forma en que las células tumorales emplean la energía. Así, puede alterar las condiciones del microambiente y facilitar la entrada de los agentes quimioterapéuticos, mejorando su eficacia²². El efecto antiinflamatorio de la vitamina D también puede estar relacionado con su papel en el control de la progresión del cáncer. Se ha demostrado esta relación en cáncer de colon, de mama o de próstata, donde la vitamina D bloquea la producción de interleucinas inflamatorias²¹.

Las primeras evidencias de la relación entre la vitamina D y la protección frente al cáncer datan de 1980, con la publicación de los hermanos Cedric y Frank Garland donde describieron una correlación inversa entre las dosis de luz solar recibidas y el riesgo de mortalidad en cáncer de colon²³. Esta hipótesis de la relación entre la radiación UVB, la vitamina D y el cáncer se ha confirmado más recientemente^{24,25} y, en un estudio realizado en España, se ha asociado a mayor incidencia y/o mortalidad de cáncer de pulmón, mama, colon, páncreas, ovario, estómago, vejiga, entre otros²⁶.

Dos metaanálisis recientes han demostrado la relación inversa entre los niveles plasmáticos de vitamina D y el riesgo de cáncer de pulmón^{27,28} y otro metanálisis ha confirmado que la su-

plementación de vitamina D puede contribuir a reducir este riesgo, especialmente en personas no fumadoras y mejorar el pronóstico de pacientes con cáncer de pulmón²⁹.

Sin embargo, hasta la fecha, la suplementación de vitamina D solo ha demostrado beneficios claros en la reducción del riesgo de cáncer en tres ensayos clínicos aleatorizados: dos realizados en mujeres postmenopáusicas^{30,31} y el estudio *Women's Health Initiative* (iniciativa para la salud de la mujer o WHI)³². La suplementación de vitamina D puede reducir hasta un 15% la incidencia de la enfermedad³³. Además, algunos estudios apuntan que la suplementación con vitamina D junto con calcio puede ser más eficaz en la reducción riesgo que la vitamina D sola^{30,34-36}.

La suplementación de vitamina D en pacientes con cáncer puede tener otros beneficios asociados, especialmente en estadios más avanzados. Por ejemplo, puede contribuir a disminuir el grado de dolor y reducir la dosis de opioides necesaria para controlarlo. Además, es muy fácil de administrar y no se asocia a efectos adversos significativos, lo que lo hace adecuado para pacientes oncológicos en cuidados paliativos¹³.

Conclusiones

Aunque las conclusiones de los diferentes estudios clínicos que han evaluado los beneficios de la suplementación con vitamina D no son muy consistentes, se puede plantear la intervención en pacientes oncológicos, especialmente debido a la elevada prevalencia de la deficiencia de vitamina D que suelen presentar y con el objetivo de evitar el impacto negativo de ésta en el desarrollo tumoral.

La suplementación con vitamina D puede ser beneficiosa para los pacientes oncológicos ya que recuperar los niveles óptimos en plasma puede mejorar los resultados de la quimioterapia^{7,9,10,37,38} y reducir los efectos secundarios asociados³⁹ y, además, contribuir a disminuir el grado de dolor, la necesidad de analgesia, mejorar la calidad de vida y, en general, el estado de salud del paciente oncológico en cuidados paliativos¹³.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2017. Disponible en <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017>.
2. Grant WB, Boucher BJ. Randomized controlled trials of vitamin D and cancer incidence: a modeling study. *PLoS One*. 2017 May 1; 12 (5): e0176448.
3. Gandini S, Francesco FP, Johanson H, et al. Why vitamin D for cancer patients? *cancermedicalsecience* 2009; 3: 160. Published online 2009 Sep 30. doi: 10.3332/ecancer.2009.160.
4. Tomíška M, et al. Vitamin D during cancer treatment. *Klin Onkol* 2015; 28 (2): 99-104.
5. Hines SL, et al. Breast cancer survivors and vitamin D: a review. *Nutrition* 2010 Mar; 26 (3): 255-62.
6. Horas K, Maier G, Jakob F, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in patients with bone tumors. *Cancer Invest* 2017 Sep 14; 35 (8): 562-8.
7. Krajewski W, et al. Vitamin D and urological cancers. *Cent European J Urol* 2016; 69 (2): 139-47.
8. Ong JS, et al. Association of vitamin D levels and risk of ovarian cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2016 Sep 4. pii: dyw207. [Epub ahead of print].
9. Vyas N, et al. Association between serum vitamin D levels and gastric cancer: a retrospective chart analysis. *World J Gastrointest Oncol* 2016 September 15; 8 (9): 688-94.
10. Kubeczko M, et al. Efficacy and safety of vitamin D supplementation in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2016 May 21; 70 (0): 534-41.
11. Sondak VK, et al. Vitamin D and melanoma: what do we tell our patients? *J Clin Oncol* 2016 May 20; 34 (15): 1713-4.
12. Obaidi J, et al. Vitamin D and its relationship with breast cancer: an evidence based practice paper. *Glob J Health Sci* 2014 Sep 27; 7 (1): 261-6.
13. Björkhem-Bergman L, Bergman P. Vitamin D and patients with palliative cancer. *BMJ Support Palliat Care* 2016 Sep; 6 (3): 287-91.
14. Wiese C. Does vitamin D reduce the risk of breast cancer in pre and post-menopausal women? (2012). Master of Arts in Nursing Theses. Paper 69.

15. Friedman CF, et al. Vitamin D deficiency in post-menopausal breast cancer survivors. *Cancer Res* 2010; 70 (24 Suppl): Abstract nr P2-14-11.
16. Helde-Frankling M, Höijer J, Bergqvist J, et al. Vitamin D supplementation to palliative cancer patients shows positive effects on pain and infections - Results from a matched case-control study. *PLoS One* 2017; 12 (8): e0184208.
17. Raimondi S, Johansson H, Maisonneuve P, Gandini S. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis* 2009 Jul; 30 (7): 1170-80.
18. Asal F. The role of the vitamin D receptor gene polymorphisms in hepatocarcinogenesis in cirrhotic patients infected with chronic hepatitis C virus. *ClinicalTrials.gov*, Identifier: NCT02461979.
19. McCullough ML, Bostick RM, Mayo TL. Vitamin D gene pathway polymorphisms and risk of colorectal, breast, and prostate cancer. *Annual review of nutrition* 2009; 29: 111-32. 10.1146/annurev-nutr-080508-141248.
20. Bikle DD. Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann NY Acad Sci* 2016; 1376: 29-52.
21. Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients* 2013 Sep 30; 5 (10): 3993-4021.
22. Abu El Maaty MA, Wöfl S. Vitamin D as a novel regulator of tumor metabolism: insights on potential mechanisms and implications for anti-cancer therapy. *Int J Mol Sci* 2017 Oct 19; 18 (10).
23. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980; 9: 227-31.
24. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin d-cancer hypothesis. *Anticancer Res* 2012; 32: 223-36.
25. Grant WB. Update on evidence that support a role of solar ultra-violet-b irradiance in reducing cancer risk. *Anti-Cancer Agents Med Chem* 2013; 13: 140-6.
26. Grant WB. An ecologic study of cancer mortality rates in Spain with respect to indices of solar UVB irradiance and smoking. *Int J Cancer* 2007; 120: 1123-8.
27. Zhang L, Wang S, Che X, Li X. Vitamin D and lung cancer risk: a comprehensive review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36: 299-305.
28. Chen GC, Zhang ZL, Wan Z, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 1719-28.

29. Liu J, Dong Y, Lu C, et al. Meta-analysis of the correlation between vitamin D and lung cancer risk and outcomes. *Oncotarget* 2017 Jun 28; 8 (46): 81040-51.
30. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition* 2007; 85 (6): 1586-91.
31. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E, et al. Effect of vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women: a randomized clinical trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2017; 317 (12): 1234-43.
32. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am J Clin Nutr* 2011 Oct; 94 (4): 1144-9.
33. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *The lancet Diabetes & Endocrinology* 2014; 2 (4): 307-20.
34. McCullough ML, Bandera EV, Moore DF, Kushi LH. Vitamin D and calcium intake in relation to risk of endometrial cancer: a systematic review of the literature. *Preventive medicine* 2008; 46 (4): 298-302.
35. Fedirko V, Torres-Mejía G, Ortega-Olvera C, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer: results of a large population-based case-control study in Mexican women. *Cancer causes & control: CCC* 2012; 23 (7): 1149-62.
36. Qin B, Moorman PG, Alberg AJ, Barnholtz-Sloan JS, Bondy M, Cote ML, et al. Dairy, calcium, vitamin D and ovarian cancer risk in African-American women. *British journal of cancer* 2016; 115 (9): 1122-30.
37. Constanzo P, Salerni H. Hypovitaminosis D: non-classical effects. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2009; 46 (1): 3-23.
38. Davis-Yadley AH, Malafa MP. Vitamins in pancreatic cancer: a review of underlying mechanisms and future applications. *Adv Nutr* 2015 Nov 13; 6 (6): 774-802.
39. Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clin* 2014; 142 (3): 125-31.



9

La vitamina D en la nutrición del siglo XXI

Estrella Rubio Romero

Dietista-Nutricionista.

*Centro de Nutrición Clínica y Escuela de Alimentación
Nutrimente. Sevilla*

Enrique Marín Bernard

Dietista-Nutricionista.

Servicio de Endocrinología y Nutrición.

Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Profesor Asociado Departamento de Nutrición y Bromatología.

Universidad de Granada

Introducción

La vitamina D guarda tras de sí leyendas y relatos interesantes, que llevaron a antiguas poblaciones a apreciar su importancia, y no solamente en nuestro contexto clínico actual. Los romanos, por ejemplo, preparaban un tipo de aceite de pescado fermentado llamado *garum*, elaborado a partir de pescado azul, sal y especias. Se dice que los soldados romanos atribuían su fuerza a este elixir. Como curiosidad, actualmente se comercializa este aceite, basado en la misma composición nutricional de la época, reproducida gracias al análisis de un residuo sepultado en una factoría de Pompeya.

Ya en el siglo XX, Edward Mellanby, señaló que el raquitismo estaba causado por un desorden dietético y que podía curarse con aceite de hígado de bacalao. Posteriormente se descubrió que la verdadera causa del raquitismo era la carencia de la vitamina D por falta de luz solar y que se puede remediar por la ingestión de alimentos ricos en esta vitamina. A día de hoy, gracias a la precisión tecnológica, sabemos que el alimento que contiene de manera natural mayor contenido de vitamina D, es el aceite de hígado de bacalao.

Fue en el Reino Unido en la década de los veinte del siglo pasado, cuando se empezó a añadir vitamina D a la leche para prevenir el raquitismo. Desde entonces, el enriquecimiento y la fortificación de alimentos se han ido desarrollando como una práctica extendida que pretende corregir las deficiencias de micronutrientes esenciales en la población. Concretamente, los lácteos y derivados, cereales, galletas y zumos son los alimentos que con más frecuencia se enriquecen con vitamina D.

En este capítulo vamos a revisar los principales estudios publicados que puedan relacionar determinados patrones alimentarios y déficit de vitamina D. Asimismo, se hará una exhaustiva búsqueda de las fuentes dietéticas principales que contienen esta vitamina de manera natural, a través de la base de datos española de composición de alimentos. Por último, se revisa la literatura científica de los últimos años relativa a fortificación y

enriquecimiento con vitamina D de los alimentos, para hallar evidencias sobre su seguridad y justificación para su consumo.

Entretanto, se analiza de manera transversal la capacidad del consumidor para decidir el alimento que mejor le conviene, y no sucumbir a la influencia de la industria alimentaria, ante una oferta cada vez más apabullante de alimentos fortificados.

Obtención de la vitamina D a través de los alimentos

La principal fuente de vitamina D es la síntesis endógena en la piel¹. Sin embargo, teniendo en cuenta el estilo de vida occidental actual con la mayoría de las actividades diarias que tienen lugar en interiores y el uso de protectores solares, la exposición al sol, a menudo, no es suficiente para una adecuada producción de vitamina D. Por esta razón, la ingesta dietética es también de gran importancia².

La vitamina D está naturalmente presente en muy poca cantidad de manera natural en los alimentos¹. Los datos publicados muestran que los valores más altos de vitamina D se encuentran en el pescado graso como el salmón, el atún, el arenque o las sardinas, y especialmente en el hígado de bacalao; el contenido en la carne del músculo es generalmente mucho más bajo. Las concentraciones de vitamina D en la yema de huevo oscilan dependiendo de la suplementación que hayan recibido las gallinas previamente en su alimentación. Asimismo, si la leche y los productos lácteos no están fortificados, normalmente son bajos en vitamina D, con la excepción del queso y la mantequilla, debido a su alto contenido de grasa^{2,3}. La forma de cocinar los alimentos también influye en los niveles de vitamina D que aportan al organismo. Por ejemplo, freír el pescado disminuye el contenido en vitamina D del plato⁴.

Se han recopilado los alimentos consumidos habitualmente en España cuyo contenido en vitamina D es significativo (ver Anexo). Para ello, se especifica la cantidad que habría que consumir de

cada alimento para cubrir las necesidades según grupo de edad⁵, la cantidad en gramos que supone una ración media de ese alimento y la medida casera utilizada para calcularlo. También se especifica el porcentaje de ingesta diaria recomendada (IDR) que supone cada ración de alimento.

Además, se han establecido dos colores para clasificar los alimentos: verde para aquellos alimentos que pueden ser incluidos en una alimentación saludable habitual, y naranja para aquellos cuyo consumo debe ser solamente puntual.

El contenido en vitamina D de cada alimento ha sido recopilado a partir de la Base de Datos Española de Composición de Alimentos publicada por la Red BEDCA, del Ministerio de Ciencia e Innovación. Disponible en <http://www.bedca.net/bdpub/index.php>.

Por último, y como aplicación práctica, se muestra un ejemplo de menú saludable y equilibrado, que cubriría las necesidades diarias de vitamina D en cualquier grupo de edad (Tabla 1).

Tabla 1			
		% IDR (5 µg/día)	µg Vit. D
Desayuno			
1 taza	Leche de vaca, entera (sin fortificar)	1,2	0,06
1 rebanada	Pan de trigo integral	0	0
1 cucharada	Aceite de oliva virgen extra	0	0
Media mañana			
1 pieza	Fruta variada	0	0
Almuerzo			
1 plato	Ensalada mixta	0	0
1 filete	Salmón plancha	160	8
1 ración	Patatas	0	0
1 rebanada	Pan de trigo integral	0	0
1 pieza	Fruta	0	0

Continúa en página siguiente

Viene de página anterior

		% IDR (5 µg/día)	µg Vit. D
Merienda			
1 unidad	Yogur natural	16	1,6
3 unidades	Nuez	0	0
Cena			
1 ración	Tortilla francesa	20	1
1/2 plato	Brócoli hervido	0	0
1 rebanada	Pan de trigo integral	0	0
1 pieza	Fruta	0	0
TOTAL		197	10,66

Patrones alimentarios que se relacionan con déficit de vitamina D

Obesidad

Vivimos inmersos en una sociedad que pasa demasiadas horas en espacios cerrados, se establecen interminables jornadas de trabajo que encierran escasa o nula actividad física diaria, y no dejan de aumentar las tasas de obesidad derivadas, en definitiva, de un estilo de vida incompatible con una existencia saludable.

Un metaanálisis reciente evaluó la asociación entre la obesidad y la deficiencia de vitamina D, cuyos resultados confirman que la prevalencia de deficiencia de vitamina D es más elevada en sujetos obesos, independientemente de la edad, la latitud, los límites para definir la deficiencia de vitamina D y el índice de desarrollo humano de la ubicación del estudio⁶.

Los resultados de otro estudio ponen de relieve la prevalencia de deficiencia de vitamina D en personas obesas y con sobrepeso. A pesar de las limitaciones relacionadas con la ingesta

dietética, la actividad física, el nivel educativo, la estación del año y la presencia de hiperparatiroidismo secundario debido a divergencias metodológicas o a carecer de esta información, los resultados de este estudio son consistentes⁷.

En conclusión, los resultados revelaron una asociación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) y la deficiencia de vitamina D. Son necesarios estudios prospectivos futuros para evaluar la posible relación causal entre las concentraciones séricas de vitamina D y la obesidad. Otra de las aportaciones relevantes de este estudio, va encaminada a la recomendación de plantear cambios en los enfoques clínicos utilizados por los profesionales de la salud como nutricionistas y médicos, tras el conocimiento de la relación entre la obesidad y los niveles de vitamina D⁷.

Alimentación vegetariana y vegana

Debido a que las principales fuentes de vitamina D de los alimentos son de origen animal, es prioritario identificar buenas fuentes dietéticas para esta población.

Es preciso aclarar que cualquier persona, sea o no vegana, que no lleve una alimentación equilibrada y saludable y no incluya en su dieta suficientes fuentes de vitamina D, corre el riesgo de tener deficiencia de esta vitamina, especialmente si no se expone mucho a la luz solar.

Aunque los alimentos fortificados y los hongos tratados con radiación ultravioleta son fuentes vegetales de vitamina D, la cantidad de vitamina D que suministran es limitada, y por ello, la suplementación de vitamina D puede ser necesaria⁸.

La mayoría de suplementos comercializados en nuestro país son de origen animal, si bien, existen actualmente en el mercado suplementos aptos para vegetarianos y veganos, procedentes de hongos y líquenes irradiados con luz ultravioleta.

De nuevo, lo más importante es estudiar cada caso de manera individual, analizando la ingesta dietética, la exposición solar y toma de suplementos.

Alergias alimentarias

La vitamina D también está implicada, entre otras funciones, en el sistema inmune. La insuficiencia y/o déficit de vitamina D en edades tempranas, ha sido identificada como uno de los posibles factores de riesgo en el desarrollo de la alergia alimentaria. No obstante, siguen siendo necesarios ensayos clínicos controlados aleatorizados que lo demuestren⁹.

La creciente prevalencia de alergia alimentaria se ha producido de manera paralela al aumento de la prevalencia del déficit de vitamina D¹⁰, lo que ha llevado a los investigadores a seguir trabajando para comprender el vínculo entre estas dos condiciones.

Aunque existen hipótesis que apuntan a esta dirección¹¹, se requieren ensayos controlados aleatorizados estratificados por estado genético, racial o migratorio para determinar si la corrección del estado de vitamina D previene la alergia alimentaria infantil o promueve el desarrollo de tolerancia en los lactantes que eran alérgicos a los alimentos.

Ingesta de pescado azul

Se sabe que el consumo de pescado es saludable y así se recomienda en las guías sobre alimentación. No obstante, aunque el pescado es uno de los pocos alimentos que contienen cantidades significativas de vitamina D¹, todavía existe discusión sobre si su ingesta contribuye a un aporte suficiente de esta vitamina.

En este sentido, se realizó un metaanálisis que estudió la influencia del consumo de pescado de distintos ensayos controlados aleatorizados (ECA) sobre las concentraciones séricas de 25(OH)D. Se ha visto que existen diferencias significativas entre diferentes especies de pescados, aunque conviene especificar con mayor nivel de concreción, la clasificación del pescado en función de su contenido en grasa, puesto que en pescados semigrasos como la trucha, se observó un aumento significativo en las concentraciones de 25(OH)D¹².

Los resultados también muestran que una ingesta diaria de 2,2 o 3,5 µg de vitamina D que se obtiene del consumo de 300-600 g de pescado/semana (3-5 raciones a la semana), no aumentaría las concentraciones séricas de 25(OH)D a un nivel óptimo (30 ng/ml) en la mayoría de las personas¹².

Por tanto, el pescado, como fuente destacable de vitamina D, contribuye a aumentar las concentraciones de 25(OH)D, pero no es capaz por sí solo de optimizar el estado de esta vitamina.

Alimentos fortificados y enriquecidos en vitamina D

Hoy en día, la preocupación por la alimentación saludable y suficiente, ha adquirido una nueva dimensión, ya no comemos exclusivamente para sobrevivir, sino que atribuimos a los alimentos una función adicional, la prevención de enfermedades, más allá de las propiedades nutricionales otorgadas hasta ahora.

En la actualidad existe un mayor acceso al conocimiento en materia de nutrición por parte del consumidor, pero al mismo tiempo, se entrecruzan mensajes confusos que influyen en su decisión de optar por un alimento enriquecido frente a uno equivalente sin enriquecer, en lugar de leer la información que aparece en el etiquetado nutricional¹³. La cuestión es, ¿está la población suficientemente capacitada para elegir el alimento que mejor le conviene?

En términos generales, una dieta saludable, suficiente y equilibrada, basada en alimentos, debería proporcionar todos los nutrientes en la cantidad y proporción deseables, evitando situaciones carenciales y garantizando un funcionamiento normal del organismo. Esto nos conduce a la necesidad de analizar de forma detallada los hábitos alimentarios y estilo de vida de cada persona, antes de incurrir en la suplementación y recomendación de ciertos alimentos fortificados en su dieta. De esta función, así como de la adecuada divulgación en materia de nutrición que aclare y no confunda aún más a la población, se ocupa

el dietista-nutricionista y otros profesionales sanitarios relacionados con la nutrición.

Un alimento se considera fortificado tras añadirle una o más vitaminas o minerales, aumentando la proporción de dichos nutrientes con respecto a su composición normal. Por otro lado, un alimento se considera enriquecido cuando la vitamina o mineral que se ha añadido no la contenía de manera natural.

Existen actualmente en nuestro país tres reglamentos que regulan esta información:

- Reglamento (CE) 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos.
- Reglamento (UE) 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y por el que se modifican los Reglamentos (CE) 1924/2006 y (CE) 1925/2006.
- Reglamento (UE) 432/2012 de la Comisión de 16 de mayo de 2012 por el que se establece una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños.

Según el Reglamento CE 1924/2006 las razones que justifican la adición de vitaminas y minerales a los alimentos de forma biodisponible para el organismo independientemente de que suelen contenerlos son tres:

1. La deficiencia de una o más vitaminas y/o minerales en la población o en grupos específicos de población que pueda demostrarse con pruebas clínicas o subclínicas de deficiencia o deducirse de estimaciones que indiquen niveles bajos de ingesta de nutrientes.
2. La posibilidad de mejorar el estado nutricional de la población o de grupos específicos de la población, y/o de corregir

posibles deficiencias en la ingesta diaria de vitaminas o minerales debidas a cambios en los hábitos alimentarios.

3. Los progresos de los conocimientos científicos generalmente reconocidos sobre el papel de las vitaminas y los minerales en la nutrición y los consiguientes efectos para la salud.

Se prohíbe la adición de vitaminas y sustancias minerales en los casos siguientes: alimentos no elaborados, como frutas, hortalizas, carne, o pescado, y salvo excepción, las bebidas con una graduación de más del 1,2% en volumen de alcohol y siempre que no haya ninguna alegación en los ámbitos de la nutrición o la salud.

Asimismo, la normativa especifica que la información ofrecida al consumidor a través del etiquetado no podrá dar a entender que la ingesta de alimentos enriquecidos es la única manera de cubrir las necesidades nutricionales y por ello, una alimentación equilibrada y saludable basada en alimentos pueda resultar nutricionalmente menos adecuada en la población sana.

Para poder declarar en el etiquetado, publicidad y presentación de los alimentos que un alimento es FUENTE DE VITAMINA D, debe contener, como mínimo, un 15% de la ingesta dietética de referencia (IDR) de dicha vitamina. Asimismo, para poder declarar que un alimento tiene un ALTO CONTENIDO DE VITAMINA D, deberá contener, como mínimo, un 30% de la IDR (Tabla 2).

Tabla 2 Contenido mínimo en vitamina D para poderlo declarar en etiquetado nutricional	
Ingesta dietética de referencia 2011 (IDR)	5 µg/d
FUENTE de vitamina D (15%)	0,75 µg/100 g de producto
ALTO CONTENIDO en vitamina D (30%)	1,5 µg/100 g de producto

Pongamos como ejemplo de etiquetado nutricional (Tabla 3) de una leche semidesnatada, que ha sido enriquecida en vitaminas A y D, y cuyo contenido total de estas vitaminas, sería apto para declarar en su envase **ALTO CONTENIDO en vitaminas A y D**. Se ha omitido el resto de valores nutricionales obligatorios previos, para centrarnos exclusivamente en la declaración de vitaminas y minerales:

Tabla 3			
Etiquetado de una leche apta para declarar ALTO CONTENIDO en vitaminas A y D			
INGREDIENTES: leche semidesnatada y vitaminas A y D			
Vitaminas y minerales	Unidad	100 ml	250 ml
Calcio	mg	110 (14% IDR)	275 (34% IDR)
Vitamina A	µg	120 (15% IDR)	300 (38% IDR)
Vitamina D	µg	1,5 (30% IDR)	3,8 (75% IDR)
Vitamina B12	µg	0,40 (16% IDR)	1,0 (40% IDR)

Igualmente, sólo si un alimento es **FUENTE de vitamina D**, podrá declararse en el etiquetado, publicidad y presentación de los alimentos, las siguientes propiedades saludables:

La vitamina D contribuye a:

- La absorción y utilización normal del calcio y el fósforo.
- Al mantenimiento de niveles normales de calcio en sangre.
- Al mantenimiento de los huesos en condiciones normales.
- Al funcionamiento normal de los músculos.
- Al mantenimiento de los dientes en condiciones normales
- Al funcionamiento normal del sistema inmunitario
- Al proceso de división celular.

Surgen ahora 3 cuestiones fundamentales:

1. ¿Está justificado el uso de alimentos fortificados en la población general?
2. ¿Serían útiles en casos de ciertos patrones alimentarios o patologías en los que existe déficit?
3. ¿Tiene el estilo de vida y los hábitos alimentarios algún papel frente a la fortificación de los alimentos?

Aunque la legislación está armonizada en toda la Unión Europea, las prácticas de fortificación y los patrones de consumo de alimentos enriquecidos varían considerablemente de un país a otro. Si bien la proporción de niños que consumen alimentos fortificados es mayor que la de los adultos, el riesgo de que se produzcan efectos adversos en individuos que superen la UL (Ingesta Máxima Tolerable) es bajo¹⁴.

Un metaanálisis recopiló 16 estudios controlados aleatorizados de todo el mundo y mostró que los alimentos fortificados con vitamina D aumentan las concentraciones circulantes de 25(OH)D de una manera dependiente de la dosis¹⁵.

Asimismo, la exposición al sol, la ingesta a través de alimentos ricos en vitamina D y las concentraciones basales de 25(OH)D deben ser tenidos en cuenta a la hora de consumir alimentos fortificados para optimizar la eficacia y minimizar el riesgo de ingestas excesivas. Esto sólo puede lograrse modificando la ingesta habitual de consumo de alimentos en poblaciones representativas y evaluando posibles iniciativas de fortificación mediante la realización de estudios controlados aleatorios de alta calidad en la comunidad que miden el impacto en las concentraciones circulantes de 25(OH)D en la población para lograr la eficacia sin comprometer la seguridad.

Por otro lado, y en otra línea de investigación distinta que también se está siguiendo desde hace algunos años, se pone el enfoque en la biofortificación. Una revisión sistemática a este respecto planteó la necesidad de reevaluar las prácticas actuales de fortificación de alimentos, así como de considerar nuevos

enfoques, como la biofortificación de los alimentos con vitamina D, como medio para abordar la baja ingesta de vitamina D a través de los alimentos¹⁶.

La biofortificación consiste en aplicar biotecnología para mejorar el contenido de micronutrientes en cereales y otras plantas de consumo común, que posteriormente, servirán como alimento a animales. No obstante, siguen siendo necesarios nuevos estudios para confirmar su eficacia en la elevación de niveles de 25(OH)D en la población.

Fortificación de alimentos en España

La Tabla 4 ha sido extraída del estudio realizado por la Fundación Española de Nutrición (FEN) en 2011 sobre el consumo de alimentos fortificados en España¹⁷. Se realiza una comparativa del aporte de vitamina D a las ingestas dietéticas de referencia de la población española de determinados alimentos sin fortificar y su equivalente fortificado, por 100 g y por ración de alimento. Se comprueba que el porcentaje mayoritario de vitamina D, se obtiene de la leche, los cereales de desayuno y el cacao, estos dos últimos alimentos de importante contenido en azúcar. Ateniéndonos a la composición de los cereales de desayuno (harina refinada y azúcar), y del cacao soluble (cacao y azúcar), surge la siguiente dicotomía: ¿qué valor nutricional tiene mayor relevancia en estos alimentos, su contenido en vitamina D o la excesiva presencia de azúcar añadido?

Las últimas recomendaciones de la OMS sobre ingesta de azúcares²⁰ es clara: tanto la población adulta como infantil deben reducir su consumo diario de azúcar (añadido) a un máximo del 10% de su gasto energético total, con objeto de reducirlo al 5% en un futuro. En términos cuantitativos, en una persona que necesita 1.800 kilocalorías, supondrían unos 35 gramos (o 18 gramos si nos atenemos al 5%) de azúcar para todo el día. Un bol de cereales con leche semidesnatada y una cucharadita de cacao, nos aportaría aproximadamente 35 gramos, lo equivalente a siete terrones de azúcar.

Tabla 4
Alimentos enriquecidos o fortificados con vitamina D

	Vitamina D (µg/100 g)		Vitamina D (µg)/ ración		% IR**/ ración (6-49 años)		% IR***/ ración (50-59 años)		% IR****/ ración (60 y más)	
	Alimento*	Fortificado ¹	Alimento*	Fortificado	Alimento*	Fortificado	Alimento*	Fortificado	Alimento*	Fortificado
Cereales	0	10	0	3	0	60	0	30	0	20
Galletas	0	3	0	1	0	20	0	10	0	6,7
Leches	0,03 entera	1	0,06	2	1,2	40	0,6	20	0,4	13,3
Leche en polvo	0,24	8 (sin diluir)	0,08	2,6	1,6	52	0,8	26	0,5	17,3
Queso en porciones	0,3	2,8	0,1	0,9	1,8	18	0,9	9	0,6	6
Yogur	0,1	0,8	0,1	0,9	1,6	18	0,8	9	0,5	6
Margarina	0,8	7,5	0,2	1,5	4	30	2	15	1,3	10
Cacao	0	8	0	2	0	40	0	20	0	13,3
Café soluble	0	20	0	1	0	20	0	10	0	6,7

¹En cada caso, de existir en el mercado más de un producto con distinta fortificación o enriquecimiento, se ha elegido el más enriquecido o fortificado.

*Moreiras, et al., 2011; **Ingestas recomendadas de vitamina D: hombres y mujeres (6-49 años)= 5 µg/día; ***Ingestas recomendadas de vitamina D: hombres y mujeres (50-59 años)= 10 µg/día; ****Ingestas recomendadas de vitamina D: hombres y mujeres (60 y más años)= 15 µg/día.

El aumento de la cantidad de azúcares en la dieta va asociado a un aumento comparable del peso corporal, y por tanto, las políticas en materia de nutrición no pueden ir encaminadas a la fortificación de alimentos demostrados como no saludables.

Deben permanecer firmes frente al poder de ciertas industrias, como es la del azúcar, que ejerce una influencia mediática en la elección de nuestra compra diaria.

Las leches fortificadas comercializadas en el mercado ya sean entera, semidesnatada o desnatada, incluyen en torno a 0,75 μg de vitamina D por 100 ml según el Informe del consumo de alimentación en España 2016¹⁸. La leche semidesnatada es el tipo de leche con mayor presencia en los hogares españoles, con un consumo medio por persona y año de 33,31 litros, seguida de la leche desnatada (21,15 litros), y por último de la entera (18,05 litros), que es la que menos consumimos en nuestro país. Teniendo en cuenta que tanto la leche semidesnatada como desnatada contienen escasa o nula presencia de vitamina D al haberles extraído parte de fracción grasa, muchas empresas lácteas optan por enriquecerlas con vitaminas liposolubles A y D. Ello supone una buena oportunidad para contribuir al aporte de vitamina D al conjunto de la dieta, aunque insuficiente por sí sola para cubrir las necesidades diarias.

En España está muy poco extendida la suplementación de alimentos infantiles con vitamina D, sólo en fórmulas adaptadas, cereales infantiles y algunos otros alimentos (Tabla 5).

Alimentos	Vitamina D (1 ng=40 UI)
Fórmula adaptada inicio	40-56 UI/100 ml
Fórmula adaptada continuación	45-80 UI/100 ml
Fórmula adaptada crecimiento	44-60 UI/100 ml
Fórmula sin lactosa	40-52 UI/100 ml
Fórmula hidrolizada	35-52 UI/100 ml
Fórmulas prematuros/bajo peso	52-120 UI/100 ml
Cereales infantiles	300 UI/100 g
Yogurt de leche adaptada	72 UI/unidad

La Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) ha publicado recientemente las nuevas guías alimentarias para la población española 2016¹⁹, donde se incluye la nueva pirámide de la alimentación saludable (Figura 1).



Resulta paradójico encontrar en la cúspide de la pirámide una mención a los suplementos nutricionales y alimentos fortificados, dentro de los cuales se menciona la vitamina D. A tenor de las investigaciones, esta guía plantea que una dieta equilibrada y variada podría no ser suficiente en países como el nuestro para alcanzar las ingestas diarias recomendadas, especialmente en vitaminas y minerales, pudiendo ser necesarias la suplementación y/o utilización de alimentos fortificados. Asimismo, se puntualiza que dichas recomendaciones, apelando al principio de precaución, deberán ser individualizadas y transmitidas por el médico/a, farmacéutico/a, enfermero/a, matrona, fisioterapeuta o dietista-nutricionista, simbolizados en una cruz de cuatro colores, en la pirámide.

Es razonable comprender que existan patologías o situaciones que requieran suplementación, y que se tenga en consideración la labor del profesional sanitario a tal efecto, pero tratándose de recomendaciones de alimentación saludable dirigidas a la población sana, puede resultar confuso el mensaje, interpretando de manera errónea la necesidad de acudir al consumo de alimentos fortificados y suplementación para llevar una vida saludable.

Una de las situaciones especiales en la que se justificaría, según esta guía, el uso de suplementación sería un *excesivo consumo de calorías vacías, por un aumento del consumo de alimentos ricos en grasa y azúcares sencillos de alto contenido energético pero pobre densidad de nutrientes por unidad calórica. Esto, unido a la vida sedentaria que reduce las necesidades de energía, provoca ingestas deficitarias de algunos micronutrientes.*

La coherencia de esta afirmación vuelve de nuevo a mostrar confusión. Debería priorizarse una política de prevención, comenzando por la industria alimentaria, en la que se reduzca el uso del azúcar, sal y grasas hidrogenadas y fomentar estrategias públicas más efectivas de educación y concienciación nutricional dirigidas a la población.

Posibles controversias de la fortificación

Según el *Reglamento (CE) 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006* relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos, las medidas propuestas contribuirán a lograr un elevado nivel de protección de la vida y la salud humanas y fomentarán la protección de los intereses de los consumidores, al garantizar que los alimentos comercializados a los que se hayan añadido vitaminas y minerales o en los que se hayan utilizado determinados ingredientes, son seguros y están etiquetados de manera adecuada y clara, permitiendo así que los consumidores elijan con conocimiento de causa.

No obstante, sigue habiendo algunos aspectos discutibles derivados de la fortificación de un alimento:

1. Tendencia injustificada por parte del consumidor a elegir alimentos fortificados frente a los no fortificados, al ser más atractivos debido a su contenido en vitaminas y/o minerales.
2. Desviación de la atención del consumidor hacia la alegación de salud del alimento fortificado, sin contemplar el contenido nutricional de dicho alimento, reflejado en la tabla de composición nutricional y listado de ingredientes, que puede ocultar un aporte significativo de grasas saturadas e hidrogenadas, azúcares y sal.
3. Inclínación a pensar que la ingesta de vitaminas y minerales contenidos en un alimento fortificado, sustituyen la necesidad de consumir alimentos frescos, propios de una alimentación equilibrada y saludable.
4. Fortificación de productos que no tienen un perfil nutricional saludable, como golosinas, aperitivos de bolsa, cereales y bollería, que más allá de la vitamina D que se le añade, contienen grasas hidrogenadas, aceites refinados, azúcares libres y sal.

Apelar a semejante criterio de responsabilidad individual en la toma de decisiones dietéticas, teniendo en cuenta las elevadas cifras de obesidad y sobrepeso con las que cuenta nuestro país, puede resultar espinoso. Por ello, la fortificación de alimentos debe ir acompañada de una optimización de políticas de educación nutricional responsable, que forme e informe al consumidor en la difícil decisión de elegir qué alimento es mejor para su salud.

De cualquier forma, hay otra atractiva forma, nada extravagante, de aumentar la concentración de vitamina D en nuestro organismo, y que al mismo tiempo, contribuiría ciertamente a la disminución de las cifras de sobrepeso y obesidad, así como de otras comorbilidades asociadas: mediante paseos al aire libre. Y a esta recomendación, aparentemente, no se le encuentra ninguna contraindicación, al contrario.

Conclusiones

La deficiencia de vitamina D está emergiendo en todo el mundo, y debido a la escasa variabilidad de alimentos que la contienen, muchos estudios sugieren la necesidad de fortificar ciertos alimentos con vitamina D^{1,2}.

El uso de alimentos fortificados puede estar justificado en población de riesgo y determinadas formas de alimentación, como la población vegetariana y vegana, así como ciertas enfermedades que inducen a un déficit de vitamina D, como la obesidad⁶. Asimismo, cuando las circunstancias ambientales, sociales o fisiológicas impiden una exposición adecuada a la luz solar, resulta difícil cubrir los requerimientos para la población general únicamente a través de los alimentos². Por ello, además de proporcionar a la población recursos y herramientas para llevar a cabo una alimentación equilibrada, puede estar justificada la fortificación de ciertos alimentos de consumo habitual y, por otro lado, la biofortificación de ciertos cultivos.

Dadas las alarmantes cifras de sobrepeso y obesidad con las que contamos actualmente en nuestro país, así como la evolución de

un patrón alimentario tendente al consumo de alimentos altamente procesados y refinados, no debería permitirse la fortificación de productos que no tengan un perfil nutricional saludable, como golosinas, aperitivos de bolsa, cereales refinados y azucarados, bollería, cacao soluble, todo ello con un aporte significativo de grasas saturadas e hidrogenadas, azúcares y sal. De lo contrario, se estaría incurriendo en una significativa contradicción frente a las actuales políticas de prevención del sobrepeso y la obesidad que en nuestro país llevan años desarrollándose.

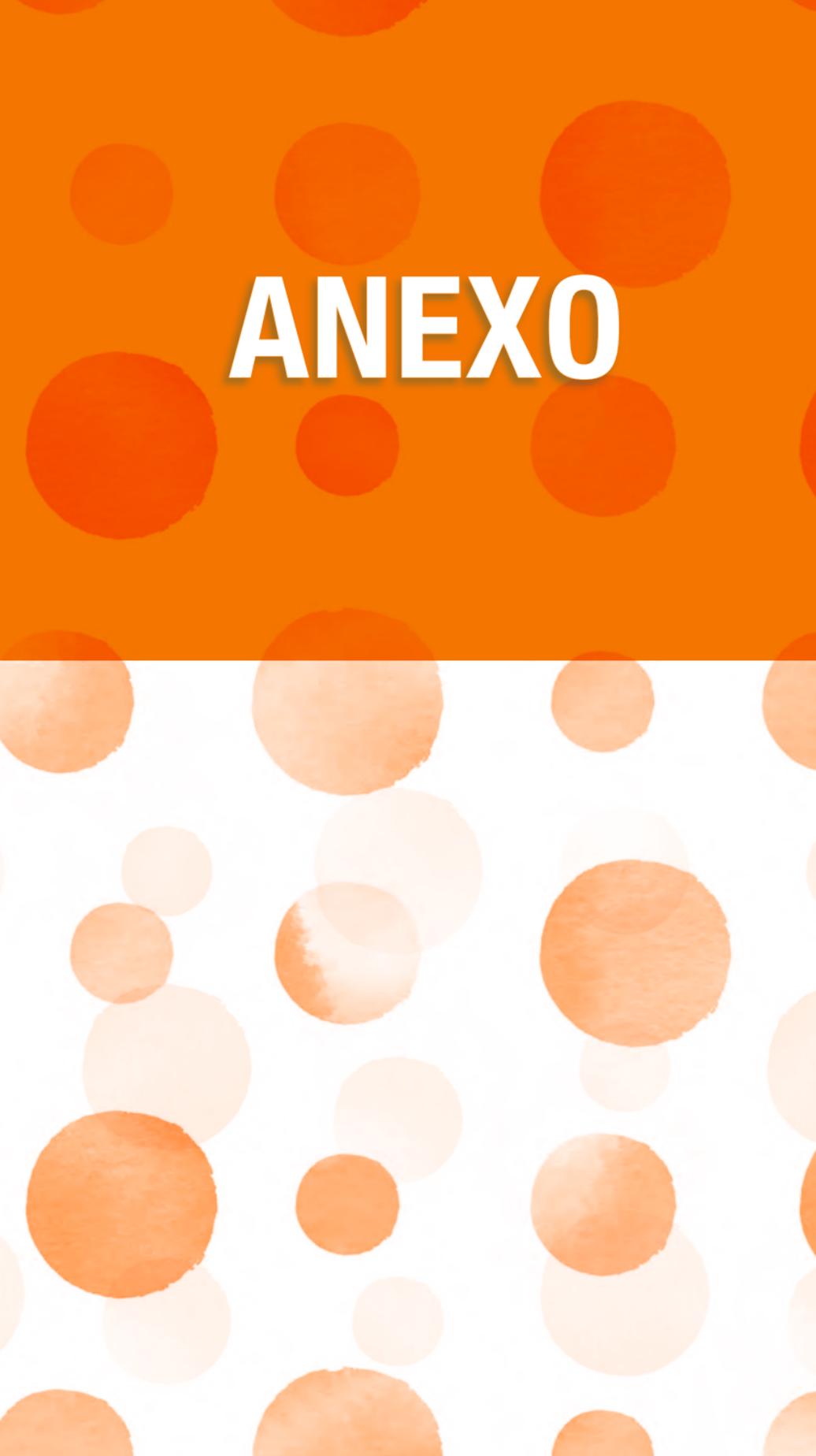
Por último, y como complemento a los avances científico-tecnológicos en materia de fortificación, se debe optimizar el conocimiento de los profesionales sanitarios para que puedan dar el mejor consejo dietético a sus pacientes, basado en la evidencia científica actual sobre una alimentación saludable, variada y equilibrada, que contribuya a mejorar los niveles de vitamina D en la población. Se recurre habitualmente al tratamiento farmacológico, en casos en los que la alimentación y estilo de vida juegan un papel primordial, y a veces, exclusivo.

Bibliografía

1. Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296-307.
2. Marazuela M. Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento *Endocrinol Nutr* 2005; 52 (5): 215-23.
3. Costanzo, P, Salerni, H. Hipovitaminosis D: afectaciones no clásicas. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo* 2009; 46 (1): 3-23.
4. Alonso MA, Prieto ML. Profilaxis con vitamina D. Recomendaciones en la lactancia. *An Pediatr Contin* 2010; 8 (4): 212-6.
5. Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la Población Española. *Actividad Dietética* 2010; 14 (4): 196-7.
6. Pereira-Santos M, Costa P, Assis A, Santos C, Santos D. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2015; 16 (4): 341-9.
7. Pereira-Santos M, Costa P, Santos C, Santos D, Assis A. Obesity and vitamin D deficiency: is there an association? *Obesity Reviews* 2016; 17 (5): 484-4.

8. Mangels A. Bone nutrients for vegetarians. *American Journal of Clinical Nutrition* 2014; 100 (Supp 1): 469S-475S.
9. Suaini N, Zhang Y, Vuillermin P, Allen K, Harrison L. Immune modulation by vitamin D and its relevance to food allergy. *Nutrients* 2015; 7 (8): 6088-108.
10. Du Toit G, Foong R, Lack G. Prevention of food allergy - Early dietary interventions. *Allergology International* 2016; 65 (4): 370-7.
11. Allen K, Koplin J, Ponsonby A, et al. Food allergy and anaphylaxis-2052. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *World Allergy Organization Journal* 2013 (Suppl 1); 6: 135.
12. Lehmann U, Gjessing H, Hirche F, et al. Efficacy of fish intake on vitamin D status: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition* 2015; 102 (4): 837-47.
13. Verrill L, Wood D, Cates S, Lando A, Zhang Y. Vitamin-fortified snack food may lead consumers to make poor dietary decisions. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2017; 117 (3): 376-85.
14. Hennessy Á, Walton J, Flynn A. The impact of voluntary food fortification on micronutrient intakes and status in European countries: a review. *Proceedings of the Nutrition Society* 2013; 72 (4): 433-40.
15. Black L, Seamans K, Cashman K, Kiely M. An Updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. *Journal of Nutrition* 2012; 142 (6): 1102-8.
16. Cashman K. Vitamin D: dietary requirements and food fortification as a means of helping achieve adequate vitamin D status [J. *Steroid Biochem. Mol Biol* 148 (2015) 19-26]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*; 150: 135.
17. Varela Moreiras G, Del Pozo de la Calle S, Cuadrado Vives C, et al. Evaluación del consumo de alimentos enriquecidos/fortificados en España a través del Panel de Consumo Alimentario. 1st ed. Madrid: Gráficas Jomagar 2011; pp. 67, 68.
18. Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente, 2017. Informe del consumo de alimentación en España 2016. Madrid: Gobierno de España.
19. Aranceta Bartrina J. Guías alimentarias para la población española (SENC, 2016); la nueva pirámide de la alimentación saludable. *Nutrición Hospitalaria* 2016.
20. Stuckler D, Reeves A, Loopstra R, McKee M. Textual analysis of sugar industry influence on the World Health Organization's 2015 sugars intake guideline. *Bull World Health Organ* 2016 Aug 1; 94 (8): 566-73.

ANEXO

The image features a vertical split background. The top half is a solid orange color with several large, semi-transparent orange circles of varying sizes scattered across it. The bottom half is white, also featuring semi-transparent orange circles of various sizes. A thin, solid orange horizontal line separates the two background sections. The word "ANEXO" is centered in the upper portion of the orange background in a bold, white, sans-serif font.

Cereales y derivados								
Id (BEDCA)	Alimento	Vitamina D (mcg)	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de lactantes, niños, embarazadas, madres lactantes, hombres y mujeres hasta 50 años: 5* mcg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres de 51 a 70 años: 10* mcg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres >70 años: 15* mcg/día	1 ración media	Medida casera	Cubre el % de las RDA de la dieta
2158	Muesli	4,25	118	235	353	35	1 bol	14,9%
1072	Pasta alimenticia, con huevo, hervida	0,7	714	1.429	2.143	120	1 plato	8,4%
1070	Pan de cebada	0,3	1.667	3.333	5.000	60	1 bollito	1,8%
1118	Pasta alimenticia, con huevo, cruda	0,13	3.846	7.692	11.538	60	1 porción	0,8%

Pescado, mariscos y derivados

Id (BEDCA)	Alimento	Vitamina D (µg)	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de lactantes, niños, embarazadas, madres lactantes, hombres y mujeres hasta 50 años: 5* µg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres de 51 a 70 años: 10* µg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres >70 años: 15* µg/día	1 ración media	Medida casera	Cubre el % de las RDA diaria
755	Acete de hígado de bacalao	210	2	5	7	10	1 cucharada	210,0%
1169	Angula, cruda	110	5	9	14	150	1 filete o pieza	1.650,0%
741	Arenque, salado	40	13	25	38	150	1 filete o pieza	600,0%
2338	Caviar	35,1	14	28	43	15	1 cucharada	52,7%
2135	Atún, plancha	25	20	40	60	150	1 filete o pieza	375,0%
2131	Atun en aceite vegetal	24,7	20	40	61	150	1 filete o pieza	370,5%
2314	Bonito en aceite vegetal	23,8	21	42	63	100	1 unidad	238,0%
802	Bonito, enlatado en aceite, escurrido	23,8	21	42	63	100	1 unidad	238,0%

740	Arenque, ahumado	23,5	21	43	64	150	1 filete o pieza	352,5%
2332	Congrio	22	23	45	68	150	1 filete o pieza	330,0%
2627	Salmón ahumado	19	26	53	79	150	1 filete o pieza	285,0%
2340	Langostino	18	28	56	83	150	1 filete o pieza	270,0%
818	Jurel, crudo	16	31	63	94	150	1 filete o pieza	240,0%
830	Palometa, cruda	16	31	63	94	150	1 filete o pieza	240,0%
803	Breca, cruda	14	36	71	107	150	1 filete o pieza	210,0%
815	Dorada, cruda	14	36	71	107	150	1 filete o pieza	210,0%
2129	Anchoas en aceite vegetal	11,8	42	85	127	100	1 unidad	118,0%
821	Lija, cruda	9,1	55	110	165	150	1 filete o pieza	136,5%
2632	Sardina, enlatada, en aceite, escurrida	8,2	61	122	183	150	1 filete o pieza	123,0%
832	Perca, cruda	8	63	125	188	150	1 filete o pieza	120,0%
2626	Salmón	8	63	125	188	150	1 filete o pieza	120,0%

Continúa en página siguiente

Pescado, mariscos y derivados

Id (BEDCA)	Alimento	Vitamina D (µg)	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de lactantes, niños, embarazadas, madres lactantes, hombres y mujeres hasta 50 años: 5* µg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres de 51 a 70 años: 10* µg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres >70 años: 15* µg/día	1 ración media	Medida casera	Cubre el % de las RDA diaria
2628	Salmón, plancha	8	63	125	188	150	1 filete o pieza	120,0%
2316	Boquerón	8	63	125	188	150	1 filete o pieza	120,0%
2630	Sardina	8	63	125	188	150	1 filete o pieza	120,0%
2354	Pescado, genérico	7,73	65	129	194	150	1 filete o pieza	116,0%
804	Caballa, al horno	7,5	67	133	200	150	1 filete o pieza	112,5%
2134	Atún, crudo	7,2	69	139	208	150	1 filete o pieza	108,0%
835	Pez espada, crudo	7,2	69	139	208	150	1 filete o pieza	108,0%
2631	Sardina, asada	7,11	70	141	211	150	1 filete o pieza	106,7%
2633	Sardina, enlatada, en escabeche	7	71	143	214	100	1 unidad	70,0%

797	Bacalao, salado, remojado, crudo	7	71	143	214	150	1 filete o pieza	105,0%
742	Atún, al horno	5,8	86	172	259	150	1 filete o pieza	87,0%
735	Anguila, al horno	5	100	200	300	150	1 filete o pieza	75,0%
1163	Bacalao, salado, crudo	5	100	200	300	150	1 filete o pieza	75,0%
2130	Atún en aceite de oliva isabel	5	100	200	300	100	1 unidad	50,0%
737	Anguila, hervida	5	100	200	300	150	1 filete o pieza	75,0%
736	Anguila, cruda	4,9	102	204	306	150	1 filete o pieza	73,5%
805	Caballa, enlatada en aceite, escurrida	4,65	108	215	323	100	1 unidad	46,5%
2319	Caballa, cruda	4	125	250	375	150	1 filete o pieza	60,0%
745	Bacalao, ahumado	4	125	250	375	100	1 filete	40,0%
2132	Atún en escabeche	4	125	250	375	100	1 unidad	40,0%
2133	Atún, al natural	4	125	250	375	150	1 filete o pieza	60,0%
800	Bonito del norte, al vapor	3,5	143	286	429	150	1 filete o pieza	52,5%

Continúa en página siguiente

Pescado, mariscos y derivados

Id (BEDCA)	Alimento	Vitamina D (µg)	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de lactantes, niños, embarazadas, madres lactantes, hombres y mujeres hasta 50 años: 5* µg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres de 51 a 70 años: 10* µg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres >70 años: 15* µg/día	1 ración media	Medida casera	Cubre el % de las RDA diaria
801	Bonito del norte, enlatado en aceite de soja	3,1	161	323	484	100	1 unidad	31,0%
829	Ostra, cruda	3	167	333	500	150	3 unidades	45,0%
2636	Trucha	2,1	238	476	714	150	1 filete o pieza	31,5%
2312	Besugo	0,19	2.632	5.263	7.895	150	1 filete o pieza	2,9%
831	Perca, al horno	0,01	50.000	100.000	150.000	150	1 filete o pieza	0,2%
811	Carpa, al horno	0,01	50.000	100.000	150.000	150	1 filete o pieza	0,2%
822	Lucio, al horno	0,01	50.000	100.000	150.000	150	1 filete o pieza	0,2%
812	Carpa, cruda	0,01	50.000	100.000	150.000	150	1 filete o pieza	0,2%

Carnes, huevos y derivados								
Id (BEDCA)	Alimento	Vitamina D (mcg)	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de lactantes, niños, embarazadas, madres lactantes, hombres y mujeres hasta 50 años: 5* mcg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres de 51 a 70 años: 10* mcg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres >70 años: 15* mcg/día	1 ración media	Medida casera	Cubre el % de las RDA diaria
764	Huevo de pato, crudo	5	100	200	300	100	2 unidades	50,0%
2125	Huevo de gallina, yema, cruda	4,5	111	222	333	30	1 unidad	13,5%
967	Hígado, de cerdo, crudo	2,2	227	455	682	100	1 filete pequeño	22,0%
759	Huevo de gallina, frito	1,9	263	526	789	100	2 unidades	19,0%
2127	Huevo de gallina fresco	1,75	286	571	857	100	2 unidades	17,5%
758	Huevo de gallina, escalfado	1,7	294	588	882	100	2 unidades	17,0%
2126	Huevo de gallina, hervido, duro	1,7	294	588	882	100	2 unidades	17,0%

Continúa en página siguiente

Carnes, huevos y derivados

Id (BEDCA)	Alimento	Vitamina D (mcg)	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de lactantes, niños, embarazadas, madres lactantes, hombres y mujeres hasta 50 años: 5* mcg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres de 51 a 70 años: 10* mcg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres >70 años: 15*mcg/día	1 ración media	Medida casera	Cubre el % de las RDA diaria
760	Huevo de gallina, pasado por agua	1,7	294	588	882	100	2 unidades	17,0%
779	Tortilla, a la francesa	1,6	313	625	938	100	2 unidades	16,0%
975	Gallina, entera, cruda	1,5	333	667	1.000	150	1 filete o pieza	22,5%
757	Huevo de codorniz, entero, crudo	1,4	357	714	1.071	45	3 unidades	6,3%
2270	Hígado de pollo, crudo	1,3	385	769	1.154	100	1 filete pequeño	13,0%
1053	Hígado, de vaca/buey, crudo	1,2	417	833	1.250	100	1 filete pequeño	12,0%
1069	Riñón, de ternera, crudo	1	500	1.000	1.500	100	1 filete pequeño	10,0%

976	Pato, entero, crudo	1	500	1.000	1.500	150	1 filete o pieza	15,0%
969	Pato, entero, asado	1	500	1.000	1.500	150	1 filete o pieza	15,0%
965	Jamón cocido, categoría s/e	0,7	714	1.429	2.143	20	1 loncha	1,4%
2273	Jamón serrano	0,6	833	1.667	2.500	20	1 loncha	1,2%
2274	Lacón	0,5	1.000	2.000	3.000	100	1 filete pequeño	5,0%
981	Vaca/buey, solomillo, crudo	0,5	1.000	2.000	3.000	150	1 filete	7,5%
686	Cabrito, parte s/e, crudo, con grasa separable	0,4	1.250	2.500	3.750	150	1 filete o pieza	6,0%
980	Pollo, entero, con piel, asado	0,2	2.500	5.000	7.500	150	1 filete o pieza	3,0%
964	Conejo, entero, estofado	0,2	2.500	5.000	7.500	150	1 pieza	3,0%
2296	Pollo, parte sin especificar	0,1	5.000	10.000	15.000	150	1 filete o pieza	1,5%

Lácteos y derivados							
Id (BEDCA)	Alimento	Vitamina D (mcg)	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de lactantes, niños, embarazadas, madres lactantes, hombres y mujeres hasta 50 años: 5* mcg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres de 51 a 70 años: 10* mcg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres >70 años: 15* mcg/día	1 ración media	Cubre el % de las RDA diaria
2555	Nata montada	1,1	455	909	1.364	15	1,7%
2502	Queso curado, genérico	0,9	556	1.111	1.667	50	4,5%
1155	Yogur, líquido, desnatado, natural	0,8	625	1.250	1.875	200	16,0%
756	Mantequilla salada	0,76	658	1.316	1.974	20	1,5%
706	Queso de Tenerife	0,5	1.000	2.000	3.000	50	2,5%
699	Queso herreño	0,5	1.000	2.000	3.000	50	2,5%
707	Queso de Tiétar	0,5	1.000	2.000	3.000	50	2,5%
695	Queso de Murcia, al vino	0,5	1.000	2.000	3.000	50	2,5%

696	Queso de Cádiz	0,5	1.000	2.000	3.000	50	2-3 lonchas	2,5%
704	Queso Gata-Hurdes	0,5	1.000	2.000	3.000	50	2-3 lonchas	2,5%
705	Queso de Aracena	0,5	1.000	2.000	3.000	50	2-3 lonchas	2,5%
2512	Queso parmesano	0,46	1.087	2.174	3.261	50	2-3 lonchas	2,3%
930	Queso camembert 60% mg/es	0,4	1.250	2.500	3.750	50	2-3 lonchas	2,0%
2505	Queso emmental	0,3	1.667	3.333	5.000	50	2-3 lonchas	1,5%
2515	Queso semicurado, genérico	0,28	1.786	3.571	5.357	50	2-3 lonchas	1,4%
2508	Queso manchego	0,28	1.786	3.571	5.357	50	2-3 lonchas	1,4%
1011	Queso gruyere	0,26	1.923	3.846	5.769	50	2-3 lonchas	1,3%
1005	Queso Cheddar	0,26	1.923	3.846	5.769	50	2-3 lonchas	1,3%
720	Queso torta del Casar	0,25	2.000	4.000	6.000	20	1 unidad	0,5%
713	Queso picón	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
692	Queso ahumado de Aliva	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%

Continúa en página siguiente

Lácteos y derivados

Id (BEDCA)	Alimento	Vitamina D (mcg)	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de lactantes, niños, embarazadas, madres lactantes, hombres y mujeres hasta 50 años: 5* mcg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres de 51 a 70 años: 10* mcg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres >70 años: 15* mcg/día	1 ración media	Medida casera	Cubre el % de las RDA diaria
2501	Queso Cabrales	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
721	Queso San Simón	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
714	Queso serrat	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
700	Queso Cebreiro	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
693	Queso Cantabria	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
722	Queso majorero	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
715	Queso castellano	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
708	Queso pasiego	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
784	Crema inglesa	0,25	2.000	4.000	6.000	10	1 cucharada	0,3%
701	Queso Petrotches	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%

694	Queso casín	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
716	Queso de Arzúa	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
709	Queso Peñamellera	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
702	Queso tupí	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
931	Queso de Castilla-La Mancha, oveja y cabra	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
717	Queso Ibores	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
710	Queso servilleta	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
703	Queso flor de guía	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
932	Queso de Castilla-La Mancha, oveja, vaca y cabra	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
718	Queso Mahón	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
711	Queso Grazaletta	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
697	Queso tetilla	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%

Continúa en página siguiente

Lácteos y derivados

Id (BEDCA)	Alimento	Vitamina D (mcg)	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de lactantes, niños, embarazadas, madres lactantes, hombres y mujeres hasta 50 años: 5* mcg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres de 51 a 70 años: 10* mcg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres >70 años: 15* mcg/día	1 ración media	Medida casera	Cubre el % de las RDA diaria
933	Queso de Castilla-León, oveja y vaca	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
719	Queso zamorano	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
712	Queso Porrúa	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
698	Queso gaztazarra	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
942	Queso manchego, en aceite	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
691	Queso añeja'l pitu	0,25	2.000	4.000	6.000	50	2-3 lonchas	1,3%
941	Queso Gouda	0,24	2.083	4.167	6.250	50	2-3 lonchas	1,2%
2498	Queso azul	0,23	2.174	4.348	6.522	50	2-3 lonchas	1,2%

2485	Cuajada	0,21	2.381	4.762	7.143	125	1 unidad	2,6%
2.500	Queso cabra, curado	0,2	2.500	5.000	7.500	50	2-3 lonchas	1,0%
944	Queso munster	0,2	2.500	5.000	7.500	50	2-3 lonchas	1,0%
2518	Leche fermentada, bifidobacterium, entera, natural	0,2	2.500	5.000	7.500	250	1 taza	5,0%
723	Queso raclette	0,2	2.500	5.000	7.500	50	2-3 lonchas	1,0%
1143	Yogur, enriquecido, natural	0,2	2.500	5.000	7.500	250	2 unidades	5,0%
2514	Queso Roquefort	0,2	2.500	5.000	7.500	50	2-3 lonchas	1,0%
2499	Queso brie	0,2	2.500	5.000	7.500	50	2-3 lonchas	1,0%
1002	Leche de oveja	0,18	2.778	5.556	8.333	250	1 taza	4,5%
2516	Queso tierno, genérico	0,18	2.778	5.556	8.333	50	2-3 lonchas	0,9%
2503	Queso de bola	0,18	2.778	5.556	8.333	50	2-3 lonchas	0,9%
2504	Queso Edam	0,18	2.778	5.556	8.333	50	2-3 lonchas	0,9%

Continúa en página siguiente

Lácteos y derivados

Id (BEDCA)	Alimento	Vitamina D (mcg)	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de lactantes, niños, embarazadas, madres lactantes, hombres y mujeres hasta 50 años: 5* mcg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres de 51 a 70 años: 10* mcg/día	Cantidad de alimento (g) necesario para cubrir las necesidades de hombres y mujeres >70 años: 15* mcg/día	1 ración media	Medida casera	Cubre el % de las RDA diaria
948	Queso para untar, natural, bajo en calorías	0,18	2.778	5.556	8.333	20	1 porción	0,4%
1150	Yogur, enriquecido, sabor, s/e	0,17	2.941	5.882	8.824	250	2 unidades	4,3%
929	Queso camembert 20-30% MG/ES	0,17	2.941	5.882	8.824	50	2-3 lonchas	0,9%
1168	Kefir	0,101	4.950	9.901	14.851	250	1 taza	2,5%
1160	Yogur líquido, con frutas s/e	0,1	5.000	10.000	15.000	200	1 unidad	2,0%
2494	Leche materna	0,07	7.143	14.286	21.429	-	-	-
1.000	Leche de cabra	0,06	8.333	16.667	25.000	250	1 taza	1,5%

2540	Yogur, líquido, entero, sabor piña y coco	0,05	10.000	20.000	30.000	200	1 unidad	1,0%
2537	Yogur, líquido, entero, sabor fresa	0,05	10.000	20.000	30.000	200	1 unidad	1,0%
2539	Yogur, líquido, entero, sabor frutas del bosque	0,05	10.000	20.000	30.000	200	1 unidad	1,0%
913	Leche merengada	0,03	16.667	33.333	50.000	250	1 taza	0,8%
2493	Leche de vaca, entera	0,03	16.667	33.333	50.000	250	1 taza	0,8%
2517	Requesón	0,03	16.667	33.333	50.000	50	2-3 lonchas	0,2%
915	Leche, desnatada, pasteurizada	0,01	50.000	100.000	150.000	250	1 taza	0,3%
916	Leche, semidesnatada, pasteurizada	0,01	50.000	100.000	150.000	250	1 taza	0,3%
2532	Yogur, desnatado, aromatizado sabor s/e	0,01	50.000	100.000	150.000	250	2 unidades	0,3%

HIDROFEROL® 0,1mg/ml

Gotas orales en solución Calcifediol

La vitamina D siempre

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 ml de solución (25 gotas) contiene 0,1 mg (100 microgramos) de calcifediol (6.000 UI de Vit. D). 1 gota contiene 4 microgramos de calcifediol (240 UI). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Gotas orales en solución. Líquido transparente, incoloro o ligeramente amarillento, viscoso y libre de impurezas visibles. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Adultos: - Deficiencia de vitamina D, - Osteomalacia secundaria a enfermedad hepática, - Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides orales o anticonvulsivantes, - Osteodistrofia renal o hipocalcemia en insuficiencia renal. Niños: - Deficiencia de vitamina D, - Raquitismo carencial, - Raquitismos resistentes. **4.2. Posología y forma de administración.** 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 se determinará según el tipo de paciente y la indicación terapéutica; se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. En general, la determinación de 25(OH)D se considera la mejor forma para diagnosticar la deficiencia. 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 personas sanas, las concentraciones séricas suelen ser de 25 a 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol;** una vez estabilizado este valor se interrumpirá el tratamiento o se disminuirá la dosis, pudiendo también administrar dosis de mantenimiento si se considera necesario. **Posología.** Las dosis recomendadas son: **Adultos** *Deficiencia de Vitamina D: de 1 a 3 gotas de Hidroferol gotas orales al día (entre 4 microgramos de calcifediol o 240 UI de vit. D y 12 microgramos o 720 UI). *Osteomalacia hepática: de 5 a 12 gotas al día (entre 20 y 50 microgramos de calcifediol). *Problemas óseos inducidos por fármacos anticonvulsivantes o por corticosteroides: de 2 a 6 o hasta 10 gotas de Hidroferol gotas orales al día (entre 8 y 40 microgramos de calcifediol). *Osteodistrofia renal: la dosis usual en adultos es entre 12 y 25 gotas de Hidroferol gotas orales al día (entre 50 y 100 microgramos de calcifediol) o entre 25 y 50 gotas en días alternos (100- 200 microgramos de calcifediol). Si no se alcanzase una respuesta satisfactoria con la dosis inicial, puede ser incrementada a intervalos de 4 semanas. Existen otros medicamentos con presentaciones con mayor dosis que pueden ser empleados como alternativa cuando se requieren dosis elevadas de calcifediol o cuando se prefiera una administración más espaciada. **Población pediátrica. Niños** *Deficiencia de Vitamina D: 1 gota al día (4 microgramos o 240 UI). *Raquitismo carencial: de 1 a 2 gotas al día (de 240 a 480 UI), aumentando la dosis si no se obtiene una respuesta adecuada. *Raquitismo resistente: las dosis se administrarán progresivamente en función de los resultados y con vigilancia de la calcemia, calciuria y fosfatemia, pudiendo llegar a dosis de 65 gotas al día o en días alternos (260 microgramos), o incluso dosis mayores si fuese preciso. **Forma de administración.** Vía oral. Agitar antes de usar. Las gotas medidas con el cuentagotas se pueden echar a un vaso vacío y diluirse en algo de agua, leche o zumo. **4.3. Contraindicaciones:**- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.- Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalciuria (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-hidroxilasa va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol.- **Cálculos renales:** se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos.- En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia.- Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn.- Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y

aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio.- El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación.- **Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-deshidrocolesterol, 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. **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 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 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). Como medida de precaución, se debe evitar el uso de Hidroferol gotas orales durante el embarazo, a menos que se considere necesario, si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. **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 gotas orales 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. Dado que calcifediol se encuentra normalmente en el organismo los únicos efectos adversos 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 sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia. **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 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). En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, se debe notificar a los sistemas de farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar 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, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonia (sobre todo en niños),

dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, 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 de la vitamina D y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. **Mecanismo de acción.** La vitamina D tiene dos formas principales: D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalciferol). La vitamina D₃ se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina 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-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroides (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos destinatarios (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroides) por unión a proteínas específicas del plasma. 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 paratiroides: 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 80 %. Distribución: El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25(OH)D reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (60 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. 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 supraavalvular, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato.

6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes. Tricaprilato de glicerilo. Acetato de alfa-tocoferol. **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 5 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Frasco de vidrio topacio con tapón cuentagotas incorporado conteniendo 10 ó 20 ml de solución. **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 (Vizcaya). **8. NÚMERO (S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 55.315. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 1/07/1981. Fecha de la última renovación: 1/07/2011. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo/2013. 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 gotas orales en solución 10 ml: 3,63 Euros (PVP); 3,78 Euros (PVP IVA). Hidroferol gotas orales en solución 20 ml: 6,62 Euros (PVP); 6,88 Euros (PVP IVA).

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D siempre

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 requerimiento 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. 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), hipercalciuria (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-hidroxi-lasa va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. -**Cálculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. -Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. -El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. -**Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-deshidrocolesterol, 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. - Fentoina, 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 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 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/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 cardiacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardiacas. **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 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: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis. Síntomas:** La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, 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, hipotonía (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardiacas. 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.** (Consultar la ficha técnica extendida). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de Al-Al o en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia) **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 EUROS (PVP IVA).

HIDROFEROL® 0,1 mg/ml

Gotas orales en solución

Calcifediol



DE EXPERIENCIA EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE LA HIPOVITAMINOSIS D



Calcifediol, la vitamina D siempre

American Academy
of Pediatrics



DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

La Academia Americana de Pediatría recomienda empezar con la **suplementación de vitamina D 400 UI/día** los primeros días de vida y continuar durante toda la infancia.*



= 240 UI



Bibliografía:

* Wagner CL, Greer FR, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. Pediatrics 2008; 122: 1142-52.

** Ficha técnica Hidroferol® Gotas.

 **FAES FARMA**

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

ÚNICO
TRATAMIENTO
EN EL MERCADO
EN CÁPSULAS
con 16.000 UI de
calcifediol
(25-hidroxivitamina D)



4-5 veces más
efectivo que
colecalfiferol¹



Más rápido y 3-6
veces más potente²



35
años

DE EXPERIENCIA
EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE LA
HIPOVITAMINOSIS D



Calcifediol, la vitamina D referencia

FINANCIADO
POR EL SNS

Una posología
de 1 cápsula al
mes supone un

67%
de ahorro^{3*}



5 o 10 cápsulas
blandas

Apto para
diabéticos

Apto para
celíacos

Sin
lactosa

Fácil
deglución

#Para conseguir un incremento rápido de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D.
*Según ficha técnica de Hidroferol® frente a otros compuestos con colecalfiferol y teniendo en cuenta la posología recomendada en la mayoría de los pacientes. 1. Jódar E. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D. Guías internacionales y nacionales. Rev Osteoporos Metab Miner. 2014;6(Supl 1):19-22. 2. Navarro-Valverde C, et al. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;164:205-8. 3. Ministerio de Sanidad. Nomenclador de Facturación de Febrero-2018. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclador.do> Acceso: 02/2018.

HIDRO118120001118

FAES FARMA