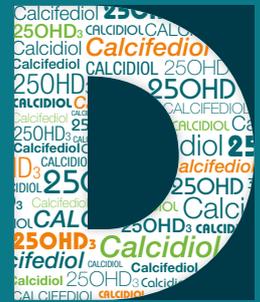


# VITAMINA

NEWSLETTER



#08

AÑO 04 MARZO 2018



## 1. Vitamina D y mortalidad: datos individualizados de un metaanálisis de 25-hidroxivitamina D en 26.916 individuos de un consorcio europeo.

Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. PLoS One. 2017; 12(2):e0170791.

**ANTECEDENTES:** El déficit de vitamina D puede ser un factor de riesgo de mortalidad, aunque los metaanálisis previos adolecían de métodos de laboratorio estandarizados de determinación de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y utilizaban datos agregados en lugar de datos individuales de los participantes (IPD). Por eso realizamos un metaanálisis de IPD sobre la asociación entre niveles estandarizados de 25(OH)D y mortalidad.

**MÉTODOS:** En un consorcio europeo de 8 estudios prospectivos, que incluían siete cohortes de población general, utilizamos los protocolos del Vitamin D Standardization Program (VDSP) para estandarizar los datos de 25(OH)D. Se llevó a cabo un metaanálisis en un paso de IPD para estudiar la asociación entre 25(OH)D y mortalidad por todas las causas como objetivo primario, y con mortalidad cardiovascular y por cáncer como objetivo secundario.

**RESULTADOS:** Analizamos 26.916 participantes (edad media de 61,6 años, 58% mujeres) con una concentración media de 25(OH)D de 53,8 nmol/L. Durante una mediana de tiempo de seguimiento de 10,5 años murieron 6.802 personas. Al comparar el grupo de concentraciones de 25(OH)D de 57-99 nmol/L con los grupos de 40-49,99, 30-39,99 y <30 nmol/L, los cocientes de riesgo ajustados (con su intervalo de confianza del 95%) fueron respectivamente 1,15 (1,00-1,29), 1,33 (1,16-1,51), y 1,67 (1,44-1,89). Observamos unos resultados similares para mortalidad cardiovascular, pero no encontramos una asociación significativa entre mortalidad por cáncer y 25(OH)D. No existía aumento del riesgo de mortalidad con valores de 25(OH)D superiores a 125 nmol/L.

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

**COORDINA:**

Prof. D. Faustino R. Pérez-López  
Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología,  
Hospital Universitario Lozano Blesa,  
Zaragoza

**COORDINA:**

**Dreccs**



**INTERPRETACIÓN:** En el primer metaanálisis con IPD utilizando medidas estandarizadas de 25(OH)D observamos una asociación entre bajos niveles de 25(OH)D y aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas. Este es un dato sanitario interesante para evaluar si el tratamiento de la deficiencia de vitamina D previene las muertes prematuras.

## 2. Asociación inversa en forma de J entre la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D y mortalidad por todas las causas: el impacto de la estandarización.

Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Kramer H, Cao G, Merkel J, Coates PM, et al.

*Am J Epidemiol.* 2017;185:720-726.

Evaluamos el impacto de la estandarización de las mediciones originales de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994, en cuanto a la asociación entre 25(OH)D y tasa de mortalidad por todas las causas. Los valores se estandarizaron con el método de laboratorio "gold-standard". El seguimiento desde 1990-2006 incluyó 15.099 participantes de al menos 20 años al inicio, entre los que se produjeron 3.784 muertes. El riesgo relativo de muerte se ajustó por edad, sexo, raza/etnia y estación del año, utilizando la regresión de Poisson. Los resultados se dividieron para 8 categorías de 25(OH)D: <20 nmol/L, 20-29 nmol/L, 30-39 nmol/L, 40-49 nmol/L, 50-59 nmol/L, 60-74 nmol/L, 75-99 nmol/L (referencia), y  $\geq 100$  nmol/L. La prueba de estandarización cambió los valores originales de 25(OH)D hacia cero. Por lo tanto, riesgos  $>120$  nmol/L no podrían evaluarse. El riesgo relativo (RR) de  $<40$  nmol/L permaneció significativo [30-39 nmol/L: RR=1,4 (IC 95%: 1,1-1,6); 20-29 nmol/L: RR=1,6 (IC 95%: 1,3-1,9), y  $<20$  nmol/L: RR=2,1 (IC 95%: 1,6-2,7)]. Sin embargo el riesgo relativo ajustado estimado para niveles de 25(OH)D  $>40$  nmol/L no fue tan significativo [(40-49 nmol/L: RR=1,2 (IC 95%: 0,99-1,4); 50-59 nmol/L: RR = 1,2 (IC95%: 1,04-1,4); 60-74 nmol/L: RR=1,1 (IC 95%: 0,94-1,2); 75-99 nmol/L: RR=1,0 (referencia), y  $\geq 100$  nmol/L: RR=1,1 (IC 95%: 0,6-2,1)]. En resumen, tras la estandarización el riesgo de muerte por todas las causas aumento con el descenso de los niveles de 25(OH)D, aunque no existía asociación con los valores de las categorías entre 40 nmol/L y 120 nmol/L.

## 3. Conceptos actuales sobre metabolismo del calcio y salud ósea en la sarcoidosis.

Baughman RP, Papanikolaou I.

*Curr Opin Pulm Med.* 2017;23:476-481. doi: 10.1097/MCP.0000000000000400.

**PROPUESTA DE REVISIÓN:** La utilización de suplementos de vitamina D está generalizada en la población general. En la sarcoidosis, más del 50% de los pacientes, especialmente mujeres postmenopáusicas y aquellos que toman corticoides, muestran evidencias de aumento de la fragilidad ósea. La propuesta de esta revisión es proporcionar evidencias de cómo tratar a pacientes con sarcoidosis en lo referente a la salud ósea.

**HALLAZGOS RECIENTES:** Se ha visto en estudios observacionales que es habitual el descenso de la 25-hidroxivitamina D en la sarcoidosis. Sin embargo, la mayoría de pacientes con sarcoidosis presentan niveles de 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), un marcador asociado con la actividad de la enfermedad, normales o a menudo elevados. Niveles elevados de calcitriol pueden, con frecuencia, asociarse con hipercalcemia e hipercalciuria. Los escasos ensayos clínicos en este campo sugieren que los suplementos de vitamina D podrían no ser bien tolerados a causa de la hipercalcemia, además sin un beneficio sustancial sobre la salud ósea y el riesgo de fracturas en estos pacientes.

**RESUMEN:** Los suplementos de vitamina D podrían desaconsejarse en pacientes con sarcoidosis, a no ser que los niveles de calcitriol estén por debajo de lo normal. Se propone un esquema de tratamiento.

## 4. Fracturas y osteomalacia en un paciente en tratamiento con hemodiálisis domiciliaria.

Hanudel MR, Froch L, Gales B, Jüppner H, Salusky IB.

*Am J Kidney Dis.* 2017; 70:445-448.

Las deformidades y fracturas son consecuencias habituales de la osteodistrofia renal en pacientes en hemodiálisis. La hipofosfatemia persistente se observa con más frecuencia en regímenes de hemodiálisis domiciliaria, pero los efectos específicos sobre el esqueleto son desconocidos. Presentamos a un paciente con insuficiencia renal avanzada, tratado con hemodiálisis

domiciliaria que desarrolló dolor óseo grave y fracturas múltiples, incluyendo fractura de cadera y de tibia-peroné complicada con pseudoartrosis, lo que se tradujo en imposibilidad de caminar y utilización de silla de ruedas durante más de un año. La biopsia ósea reveló una osteomalacia grave, secundaria a la hipofosfatemia e hipocalcemia crónicas. Los cambios en el tratamiento incluyeron el añadir fosfato al dializado, una mayor concentración de calcio en el dializado y un aumento de la dosis de calcitriol. Algunos meses más tarde, el paciente ya no necesitó la silla de ruedas y fue capaz de caminar sin dolor. La repetición de la biopsia ósea mostró una mejoría importante en los parámetros de mineralización ósea. Además, con el aumento de las concentraciones de fosfato y calcio del dializado, así como con el aumento del calcitriol, los niveles circulantes de factor de crecimiento 23 de fibroblastos aumentaron.

## 5. Interacciones entre estrógenos y $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamina D3 y su papel en la espermatogénesis y funciones de los espermatozoides.

Zanatta AP, Brouard V, Gautier C, Goncalves R, Bouraïma-Lelong H, Silva FR, et al.

*Basic Clin Androl.* 2017; 27:10.

Los estrógenos y la  $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamina D3 (1,25-D3) son esteroides que pueden producir efectos uniéndose a sus receptores localizados en el citoplasma y en el núcleo o la membrana plasmática respectivamente, provocando efectos genómicos y no genómicos. Como se ha confirmado por la invalidación de genes en estudios en ratones, los estrógenos y la 1,25-D3 son reguladores de la espermatogénesis. Además, algunas funciones de los espermatozoides eyaculados, como la viabilidad, integridad del DNA, motilidad, capacitación, reacción acrosomal y capacidad de fertilización son los objetivos de estas hormonas. Los estudios llevados a cabo sobre estos mecanismos de acción, aunque no completamente resolutivos, han mostrado interacciones entre sus vías de activación que deben ser examinadas con más detenimiento. La presente revisión se centra en los elementos regulados por los estrógenos y la 1,25-D3 en los testículos y espermatozoos, así como en las interacciones entre las vías de activación de ambas hormonas.

## 6. La alcalosis respiratoria puede disminuir la producción de vitamina D y desencadenar morbilidad significativa, incluyendo el síndrome de fibromialgia.

Lewis JM, Fontrier TH, Coley JL.

*Med Hypotheses.* 2017;102:99-101.

La hiperventilación causada por el estrés físico y/o psicológico puede provocar alcalosis respiratoria y elevar el pH sistémico. El pH alcalótico puede a su vez disminuir la pérdida normal de fosfato por la orina y así interrumpir la producción endógena de 1,25-dihidroxi-vitamina D (calcitriol). Esto podría causar un déficit en su producción normal, conduciendo a diversos efectos adversos. Esto podría explicar en parte la patogénesis del mal de altura, una enfermedad tratable caracterizada por hiperventilación secundaria a la hipoxia tras la exposición a altitudes elevadas. Menores grados de hiperventilación a causa de diferentes tipos de estrés pueden producir otras situaciones con características similares a las del mal de altura. Una de éstas puede ser el síndrome de fibromialgia, un cuadro de dolor crónico para el que no existen tratamientos satisfactorios. ¿Podrían la fibromialgia y el mal de altura tener una etiología común y podrían tener una forma común de tratamiento?. Se presentan evidencias que apoyan esta hipótesis,

## 7. Asociación longitudinal entre metabolitos de vitamina D y sarcopenia en ancianos australianos: The Concord Health and Aging in Men Project.

Hirani V, Cumming RG, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Hsu B, et al.

*J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017. doi: 10.1093/gerona/glx086.

**OBJETIVO:** Explorar la asociación entre niveles séricos basales de 25-hidroxivitamina D (25D) y 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25D) y la incidencia de sarcopenia a lo largo del tiempo en ancianos varones australianos que viven en su domicilio.

**MÉTODOS:** De los 1.705 hombres de 70 años o más participantes en el Concord Health and Ageing in Men Project, se incluyeron en el estudio a aquellos sin sarcopenia al inicio (n=1.312 para 25D y n=1.231 para 1,25D), con un seguimiento de dos años (n=1.024 para 25D y n=956 para 1,25D) y 5 años (n=709 para 25D y n=663 para 1,25D). La medida principal de resultado fue la incidencia de sarcopenia, definida como una delgadez de extremidades ajustada por índice de masa corporal < 0,789 y una fuerza de prensión < 26,0 kg. Los niveles basales de 25D y 1,25D se determinaron por radioinmunoanálisis (Diasorin, Stillwater, MN) y se categorizaron en cuartiles como variables predictoras. Las covariables fueron edad, ingesta, estación de la extracción sanguínea, actividad física, suplementos o fármacos de vitamina D, medidas de salud, niveles de hormona paratiroidea (PTH), filtrado glomerular estimado (eGFR), albúmina y células blancas sanguíneas.

**RESULTADOS:** En este estudio la incidencia de sarcopenia en hombres fue del 3,9% a los dos años de seguimiento y del 8,6% a los 5 años. En el análisis ajustado, los hombres con niveles de vitamina D en el cuartil inferior (25D<40nmol/L; 1,25D<62 pmol/L) mostraron una asociación significativa con la aparición de sarcopenia comparados con aquellos del cuartil superior a los 5 años de seguimiento [25D: odds ratio (OR) 2,53 (IC 95% 1,14- 5,64) p=0,02; 1,25D: OR 2,67 (IC 95% 1,28-5,60) p=0,01]. Tras el ajuste por las dos medidas de vitamina D (25D o 1,25D) la asociación permaneció siendo significativa [25D: OR 2,40 (IC 95% 1,02-5,64) p=0,04; 1,25D: OR 2,23 (IC 95% 1,04-4,80) p=0,04].

**CONCLUSIÓN:** Las bajas concentraciones basales de 1,25D y 25D están asociadas de forma independiente con la incidencia de sarcopenia a lo largo de 5 años. Aunque nuestros datos no proporcionan una relación causal, es razonable que el mantenimiento de unos niveles suficientes de vitamina D podría reducir la incidencia de sarcopenia en ancianos varones.

## 8. Recomendaciones de vitamina D para la población general.

Varsavsky M, Rozas P, Becerra A, Luque I, Quesada JM, Ávila A, et al.

*Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017 ;64 Suppl 1:7-14.

**OBJETIVO:** Proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia sobre el manejo del déficit de vitamina D en población general.

**PARTICIPANTES:** Miembros del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la SEEN.

**MÉTODOS:** Se empleó el sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para establecer tanto la fuerza de las recomendaciones como el grado de evidencia. Se realizó una búsqueda sistemática en Medline de la evidencia disponible para vitamina D y el título de cada capítulo. Se revisaron artículos escritos en inglés con fecha de inclusión hasta 17 de marzo del 2016. Tras la formulación de las recomendaciones, éstas se discutieron de manera conjunta en el grupo de trabajo.

**CONCLUSIONES:** Este documento resume los datos acerca del déficit de vitamina D en lo que respecta a su prevalencia, etiología, indicaciones de cribado, niveles adecuados y efectos de la suplementación a nivel óseo y extraóseo.

## 9. ¿Tienen más peso los beneficios que los perjuicios del uso del calcitriol y de otros activadores de los receptores de la vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica?

Toussaint ND, Damasiewicz MJ.

*Nephrology (Carlton).* 2017; 22 Suppl 2:51-56.

La principal indicación para la administración de calcitriol o de otros activadores del receptor de vitamina D (VDRA) en la enfermedad renal crónica (CKD) es el hiperparatiroidismo secundario (SHTP). La prevención y tratamiento del SHTP es importante, ya que los desequilibrios en el metabolismo mineral se asocian a la osteodistrofia renal, y mayores niveles de hormona paratiroidea (PTH) se asocian a mayores tasas de mortalidad y morbilidad en pacientes con CKD. Existe, sin embargo, una carencia de ensayos clínicos que demuestren descensos de PTH con calcitriol/equivalentes VDRA para mejorar los resultados clínicos. Algunos ensayos clínicos recientes se han centrado en los beneficios potenciales del calcitriol/VDRA sobre resultados cardiovasculares y en la reducción de la proteinuria y en las diferencias entre calcitriol y diversos VDRA. Se han publicado varias revisiones sistemáticas y meta-análisis que evaluaban los beneficios y los perjuicios de

calcitriol/VDRA. Se ha suscitado esta cuestión acerca de la efectividad del calcitriol/VDRA para la supresión del SHPT en poblaciones en estadios 3-5 de CKD, así como sus efectos adversos potenciales como la hipercalcemia y la elevación en los niveles de factor de crecimiento 23 de fibroblastos, sugiriendo que su uso rutinario en el tratamiento del SHPT en pacientes en prediálisis por CKD podría no ser beneficioso. Por el contrario, todavía existe preocupación por el amplio rango de PTH en la CKD avanzada y cómo valores elevados podrían tener un impacto negativo sobre la calidad ósea, conduciendo a la progresión de la hiperplasia paratiroidea y disminuyendo la efectividad de los tratamientos reductores de la PTH. Discutimos las actuales controversias respecto a los cambios en el manejo del SHPT en pacientes con CKD en estadios 3-5 y la necesidad de más evidencias para determinar la eficacia o el perjuicio de la utilización de calcitriol/VDRA en esta población.

## 10. Metabolómica plasmática en adultos con fibrosis quística durante una exacerbación pulmonar: Un estudio piloto aleatorio con administración de altas dosis de vitamina D3.

Alvarez JA, Chong EY, Walker DI, Chandler JD, Michalski ES, Grossmann RE, et al.

*Metabolism. 2017; 70:31-41.*

**ANTECEDENTES:** La fibrosis quística (CF) es una enfermedad catabólica crónica que, con frecuencia, requiere hospitalizaciones por episodios agudos de exacerbaciones pulmonares. Algunos datos sugieren que la vitamina D puede tener efectos clínicos beneficiosos, pero el impacto de la vitamina D sobre el metabolismo sistémico en estos casos es desconocido.

**OBJETIVO:** Utilizamos una metabolómica de alta resolución (HRM) para valorar el impacto de los niveles basales de vitamina D y la administración de altas dosis de vitamina D3 sobre el metabolismo sistémico en adultos con CF con una exacerbación pulmonar aguda.

**DISEÑO:** Se realizó un ensayo clínico con 25 adultos con CF hospitalizados a los que se administraron altas dosis de vitamina D3 (250.000 UI de vitamina D3 en bolo) y un grupo placebo. Sujetos sanos emparejados por edad sirvieron como grupo de referencia para las

comparaciones basales. El plasma se analizó con un espectrómetro de masa de cromatografía líquida de ultra-alta resolución. Examinamos, mediante métodos bioinformáticos y metabólicos, asociaciones con el nivel basal de vitamina D (concentraciones suficientes vs deficientes de 25-hidroxivitamina D) y su respuesta a los 7 días de la suplementación con vitamina D3.

**RESULTADOS:** Varios metabolitos aminoácidos y lipídicos diferían entre CF y los controles sanos, indicativo de un estado catabólico general. En los pacientes con CF, 343 metabolitos diferían ( $P < 0,05$ ) entre la determinación basal y cuando fueron suplementados, entre los que se encontraban 7 vías metabólicas, principalmente con ácidos grasos, aminoácidos y carbohidratos. Un total de 316 metabolitos, de 15 vías metabólicas que incluían principalmente aminoácidos y que presentaron enriquecimiento, diferían entre el grupo suplementado con vitamina D3 y el placebo ( $P < 0,05$ ). En el grupo placebo varios ácidos tricarbóxicos aumentaron, mientras que algunos metabolitos de aminoácidos disminuyeron; por contra, pocos cambios se observaron en el grupo suplementado con vitamina D3.

**CONCLUSIONES:** Numerosas vías metabólicas detectadas por HRM diferían en asociación al estado de la vitamina D y a la suplementación con altas dosis de vitamina D3 en adultos con CF durante una exacerbación pulmonar. En conjunto, los datos de este estudio piloto sugieren un efecto anti-catabólico de las dosis elevadas de vitamina D.

## 11. Evidencia para una relación causal entre bajos niveles de vitamina D y esclerosis múltiple infantil.

Gianfrancesco MA, Stridh P, Rhead B, Shao X, Xu E, Graves JS, et al.

*Neurology. 2017; 88:1623-1629.*

**OBJETIVO:** Utilizar una aleatorización mendeliana para estimar la asociación causal entre bajas concentraciones séricas de vitamina D, aumento del índice de masa corporal (BMI) y la esclerosis múltiple (MS) de aparición pediátrica, utilizando índices de riesgo genético (GRS).

**MÉTODOS:** Construimos una variable instrumental para vitamina D (vitD GRS), informatizando un GRS de 3 variantes genéticas asociadas con niveles séricos de 25(OH)D, utilizando el efecto estimado de cada varia-

ble de riesgo. También se creó un BMI GRS que incorporara el efecto acumulativo de 97 variables asociadas al BMI. Los participantes, blancos, no hispanos, se reclutaron en 15 lugares a lo largo de los Estados Unidos (n=394 casos, 10.875 controles) y Suecia (n=175 casos, 5.367 controles; total n=16.820).

**RESULTADOS:** Los hallazgos del metaanálisis demostraron que un vitD GRS asociado a unos niveles aumentados de 25(OH)D en suero disminuía la odds de MS pediátrica [odds ratio (OR) 0,72, IC 95% 0,55-0,94; p = 0,02] tras controlar por sexo, antecedentes genéticos, HLA-DRB1\*15:01 y más de 100 variables antigénicas de riesgo. También se encontró una asociación significativa entre BMI GRS y aparición de la enfermedad pediátrica (OR 1,17, IC 95% 1,05-1,30; p=0,01) tras ajustar con covariantes.

**CONCLUSIONES:** Aportamos evidencias que apoyan los efectos independientes y causales del descenso de los niveles de vitamina D y del aumento del BMI en la susceptibilidad para la aparición de MS en edad pediátrica.

## 12. Asociación entre nivel de vitamina D y esquizofrenia: un estudio de un primer episodio psicótico.

Salavert J, Grados D, Ramiro N, Carrión MI, Fadeuilhe C, Palma F, et al.

*J Nerv Ment Dis.* 2017; 205:409-412.

El déficit de vitamina D se ha relacionado con la esquizofrenia. Nos propusimos determinar si los pacientes con un primer episodio de psicosis (FEP) tenían menores niveles de vitamina D, comparados con los controles considerando el diagnóstico final. Pusimos en marcha un estudio transversal determinando los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D. Se consideró como niveles óptimos de vitamina D > 20 ng/mL. Se emparejó por edad un grupo de 45 adultos con FEP con 22 controles sanos. El grupo de pacientes se subdividió en 2 grupos de diagnóstico final tras 6 meses de seguimiento (esquizofrenia y otras psicosis). En conjunto los niveles de vitamina D fueron deficitarios en pacientes con FEP, especialmente en aquellos 22 con un diagnóstico final de esquizofrenia. Estos resultados que relacionan la esquizofrenia con la vitamina D son suficientemente interesantes como para examinar con más detenimiento esta asociación.

## 13. Suplementos de vitamina D para la prevención de infecciones agudas del tracto respiratorio: revisión sistemática y metaanálisis de datos individuales de participantes.

Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al.

*BMJ.* 2017; 356:i6583.

**OBJETIVOS:** Valorar el efecto de la suplementación con vitamina D sobre el riesgo de infecciones respiratorias agudas e identificar los factores modificadores de este efecto.

**DISEÑO:** Revisión sistemática y metaanálisis de datos individuales de participantes (IPD) en ensayos clínicos aleatorios.

**FUENTE DE DATOS:** Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web de Science, ClinicalTrials.gov, e International Standard Randomised Controlled Trials Number registry desde principios de diciembre de 2.015.

**CRITERIOS DE SELECCIÓN:** Se eligieron ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo de suplementos de vitamina D3 o D2 de cualquier duración, si habían sido aprobados por un comité ético y si los datos sobre infección respiratoria aguda se habían recogido de forma prospectiva y se habían preespecificado como resultados de eficacia.

**RESULTADOS:** Se identificaron 25 ensayos clínicos (11.321 participantes, de 0 a 95 años de edad). Los IPD se obtuvieron de 10.933 (96,6%) participantes. Los suplementos de vitamina D redujeron el riesgo de infección respiratoria aguda entre todos los participantes (odds ratio ajustada 0,88, IC 95% 0,81-0,96; P de heterogeneidad <0,001). En el análisis de subgrupos, el efecto protector se observó en aquellos que recibían dosis diarias o semanales de vitamina D sin dosis en bolo (odds ratio ajustada 0,81, 0,72-0,91), pero no en aquellos que recibían una o más dosis en bolo (odds ratio ajustada 0,97, 0,86-1,10; P de interacción = 0,05). Entre los que recibían dosis diarias o semanales, los efectos protectores fueron mayores en aquellos con niveles basales de 25-hidroxivitamina D < 25 nmol/L (odds ratio ajustada 0,30, 0,17-0,53), que en los que

presentaban niveles  $\geq 25$  nmol/L (odds ratio ajustada 0,75, 0,60-0,95; P de interacción =0,006). La vitamina D no tuvo influencia sobre la proporción de participantes que sufrió, al menos, un efecto adverso importante (odds ratio ajustada 0,98, 0,80-1,20, P=0,83). Estas evidencias se valoraron como de alta calidad.

**CONCLUSIONES:** Los suplementos de vitamina D fueron seguros y protegieron frente a las infecciones respiratorias agudas en su conjunto. Los pacientes más beneficiados fueron los que tenían niveles basales más bajos y los que no recibieron dosis en bolo.

## 14. Efectos del colecalciferol vs calcifediol sobre la 25-hidroxivitamina D total y libre y sobre la hormona paratiroidea.

Shieh A, Ma C, Chun RF, Witzel S, Rafison B, Contreras HTM, et al.

*J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1133-1140.

**CONTEXTO:** Un déficit desproporcionado de vitamina D afecta a los individuos de color. Persiste la controversia sobre la mejor forma de definir el nivel de vitamina D [25 D total (libre más ligada a proteínas) vs libre].

**OBJETIVO:** Valorar los efectos de la vitamina D3 (colecalciferol o D3) frente a la 25-hidroxivitamina D3 (calcifediol o 25D3) total y libre en una cohorte multiétnica de adultos y si los cambios en la hormona paratiroidea (PTH) son mayores según la 25D total vs libre.

**DISEÑO:** Ensayo clínico aleatorio de 16 semanas. Determinaciones bioquímicas en las semanas 0, 4, 8 y 16.

**ESCENARIO:** Centro universitario médico.

**PARTICIPANTES:** 35 adultos de  $\geq 18$  años de edad, con niveles de 25D  $< 20$  ng/mL.

**INTERVENCIÓN:** 60 microgramos (2.400 UI) / día de D3 o 20  $\mu$ d / día de 25D3.

**MEDIDA PRINCIPAL DE RESULTADO:** 25D total y libre, y PTH.

**RESULTADOS:** Los datos basales de las formas total (16,2 $\pm$ 3,7 vs 17,0 $\pm$ 2,5 ng/mL; P=0,4) y libre (4,2 $\pm$ 0,8

vs 4,7 $\pm$ 1,0 pg/mL; P=0,2) fueron similares en los grupos de D3 y de 25D3; la 25D3 aumentó más la D3 tanto la total (+25,5 vs +13,8 ng/mL; P=0,001) como la libre (+6,6 vs +3,5 pg/mL; P=0,03). A las 4 semanas, el 87,5% de los participantes del grupo de 25D3 presentaron niveles de 25D  $>30$  ng/mL, comparados con el 23,1% de los participantes del grupo de D3 (P=0,001). Los cambios en la PTH estaban asociados tanto con la 25D total (P=0,01) como libre (P=0,04).

**CONCLUSIONES:** La 25D3 aumentó la 25D total y libre más rápidamente que la D3, a pesar de la raza/etnia. La 25D libre y total se asoció de forma similar a los cambios en la PTH.

## 15. Deficiencia de vitamina D y diabetes.

Berridge MJ.

*Biochem J.* 2017; 474:1321-1332.

La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con la aparición de diabetes. Esta revisión resume el papel de la vitamina D en el mantenimiento de la secreción normal de insulina por las células beta pancreáticas (células  $\beta$ ). La diabetes se inicia por la aparición de resistencia a la insulina. Las células  $\beta$  pueden vencer esta resistencia mediante la producción de más insulina y así prevenir la hiperglucemia. Sin embargo, como esta hiperactividad va en aumento, las células  $\beta$  sufren un exceso de Ca(2+) y de especies de oxígeno reactivo (ROS), lo que conduce a la muerte celular y a la aparición de diabetes. El déficit de vitamina D contribuye tanto a la resistencia a la insulina inicial como a la subsecuente aparición de diabetes causada por la muerte celular. La vitamina D reduce la inflamación, que es un proceso importante en la inducción de la resistencia a la insulina. La vitamina D mantiene los niveles normales en reposo tanto de Ca(2+) como de ROS, que se encuentran elevados en las células  $\beta$  en la diabetes. La vitamina D también desempeña un papel importante en el mantenimiento del epigenoma. Las alteraciones epigenéticas son una característica de la diabetes por la que muchos genes relacionados con la diabetes se encuentran inactivados por hipermetilación. La vitamina D actúa previniendo tal hipermetilación, mediante el aumento de la expresión de la DNA demetilasa que previene la hipermetilación de múltiples regiones promotoras genéticas de varios genes relacionados con la diabetes. Es notable como muchos procesos celulares están sustentados por la vitamina D. Cuando existe deficiencia de vitamina D muchos de estos procesos

comienzan a disminuir y éstos preparan el escenario para la aparición de enfermedades como la diabetes.

## 16. Vitamina D y riesgo de nacimiento pretérmino: puesta al día de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios y estudios observacionales.

Zhou SS, Tao YH, Huang K, Zhu BB, Tao FB.  
*J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43:247-256.

**OBJETIVO:** Llevamos a cabo un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios (RCT) y estudios observacionales para responder a las dos siguientes cuestiones: (i) si bajos niveles de 25 hidroxivitamina D (25-OHD) en la circulación materna se asociaban a un aumento del riesgo de nacimiento pretérmino (PTB) o espontáneo PTB (sPTB); y (ii) si los suplementos de vitamina D durante el embarazo pueden reducir el riesgo de PTB.

**MÉTODOS:** La revisión bibliográfica se realizó utilizando Pubmed, Web de Science y Embase hasta junio de 2016. Se calculó la OR agrupada o el riesgo relativo (RR) con el IC del 95% utilizando modelos de efecto fijo o aleatorio, dependiendo de la amplitud de la heterogeneidad. Se empleó análisis de subgrupos para explorar las potenciales fuentes de heterogeneidad entre estudios. El sesgo de publicación se valoró utilizando el test de Egger y el test de Begg.

**RESULTADOS:** Se identificaron 24 artículos (6 RCT y 18 estudios observacionales). La deficiencia de 25-OHD en la circulación materna se asoció con un aumento del riesgo de PTB (OR agrupada 1,25; IC95% 1,13-1,38) de forma más clara que la insuficiencia (OR agrupada 1,09; IC 95% 0,89-1,35), y los suplementos aislados de vitamina D durante el embarazo podrían reducir el riesgo de PTB (RR agrupado 0,57; IC95% 0,36-0,91). Esto también se observó en el caso del subgrupo sPTB (25-OHD circulante <50 vs >50 nmol/L; OR agrupada 1,45; IC95% 1,20-1,75).

**CONCLUSIONES:** La deficiencia de 25-OHD en la circulación materna podría aumentar el riesgo de PTB y los suplementos aislados de vitamina D durante el embarazo podrían reducir el riesgo de PTB. Sin embargo, la extrapolación de los resultados debe hacerse con prudencia y son necesarios más estudios bien diseñados que confirmen estos datos.

## 17. Concentraciones plasmáticas de 25-OH-Vitamina D en sangre de cordón umbilical tras los meses de verano, España.

Manzano C, García-Algar O, Mur A, Ferrer R, Carrascosa A, Yeste D, et al  
*Rev Esp Salud Publica.* 2017;91.

**OBJETIVO:** Los niveles de vitamina D (25(OH)D) del recién nacido dependen de los depósitos maternos. En los últimos años se han publicado estudios que muestran una elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas, viéndose en algunos diferencias estacionales. El objetivo del presente estudio fue determinar los valores de 25(OH)D en sangre de cordón después de los meses de verano y determinar su relación con diferentes variables.

**MÉTODOS:** Se seleccionó a 103 mujeres en el momento del parto durante los meses de octubre, noviembre y principios de diciembre, cuyas gestaciones tuvieron lugar durante meses de máxima exposición solar. Se determinaron las concentraciones de 25(OH)D en sangre de cordón umbilical y se recogieron datos perinatales, ingesta de vitamina D y calcio y exposición solar mediante cuestionario. Se realizó el análisis estadístico mediante el programa SPSS. Las comparaciones se realizaron mediante test de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney, aplicando la corrección por comparaciones múltiples de Bonferroni. Se consideró estadísticamente significativa una p inferior a 0,05 y de 0,0083 para comparaciones múltiples.

**RESULTADOS:** El valor medio de 25(OH)D en sangre de cordón fue 12,36±7,2 ng/ml. El 83,4% de las mujeres presentaron niveles deficitarios. Se observó una correlación estadísticamente significativa entre los niveles bajos de vitamina D y la baja ingesta de vitamina D (coeficiente de correlación 0,29); la etnia, presentando el valor más alto la etnia caucásica (17,9±5,83 ng/ml) y el menor la etnia indopakistaní (6,68±4,2 ng/ml); el uso de indumentaria tradicional (5,64±3,09 ng/ml); la baja exposición solar y el fototipo cutáneo oscuro con un coeficiente de correlación de 0,67 y -0,48 respectivamente.

**CONCLUSIONES:** Existe una elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D en sangre de cordón umbilical independiente de la exposición solar. Se observó una correlación entre niveles bajos de vitamina D y et-

nia, indumentaria tradicional, baja exposición solar y fototipo de piel oscura. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de vitamina D y las variables perinatales estudiadas.

## 18. La influencia de la susceptibilidad genética y de los suplementos de calcio con vitamina D sobre el riesgo de fracturas.

Wang Y, Wactawski-Wende J, Sucheston-Campbell LE, Preus L, Hovey KM, Nie J, et al.

*Am J Clin Nutr.* 2017; 105:970-979.

**ANTECEDENTES:** Las fracturas tienen unos rasgos complejos, influenciados tanto por factores genéticos como ambientales. Un metaanálisis de asociaciones genéticas (GWASs) identificó locus asociados con la densidad mineral ósea (BMD) y con las fracturas. Realizamos este estudio para evaluar si la puntuación del riesgo genético de fractura (Fx-GRS) y la puntuación del riesgo genético de densidad mineral ósea (BMD-GRS) modifican la relación entre los ingresos de calcio y vitamina D (CaD) con el riesgo de fracturas.

**DISEÑO:** Se incluyeron los datos de 5.823 mujeres blancas postmenopáusicas del ensayo clínico Women's Health Initiative CaD. Las participantes recibieron 1.000 mg de Ca elemental más 400 UI de vitamina D3 / día o placebo (media de seguimiento: 6,5 años). La fractura total se definió como una primera fractura de cualquier tipo. Consignamos el Fx-GRS con 16 variables asociadas a fractura y a BMD, y el BMD-GRS con 50 variables asociadas a BMD. Utilizamos modelos de Cox y de caso único para las interacciones múltiples. La suma de interacciones se valoró mediante el exceso de riesgo relativo debido a la interacción (RERI). Analizamos la puntuación del riesgo genético como una variable continua y como una variable categorial basada en cuartiles (cuartil 1, cuartiles 2-3 y cuartil 4).

**RESULTADOS:** No observamos interacción entre el Fx-GRS y el CaD sobre el riesgo de fractura; sin embargo existía una interacción multiplicativa significativa entre BMD-GRS y la asignación de CaD (P de interacción =0,01). Además, se observó una interacción aditiva negativa significativa entre placebo y mayor BMD-GRS. En un análisis estratificado, el efecto protector

de CaD sobre el riesgo de fractura se observó en mujeres en el cuartil inferior de BMD-GRS (HR: 0,60, IC 95%: 0,44-0,81), pero no en mujeres con mayores BMD-GRS.

**CONCLUSIONES:** Observamos efectos significativos de la toma de CaD sobre el riesgo de fracturas sólo en mujeres con menor predisposición genética para bajo BMD. Se deberían realizar más estudios para la caracterización funcional de GWAS y valorar la utilidad del riesgo genético en el análisis de riesgos y beneficios del CaD sobre el hueso.

## 19. Altas dosis de carga de colecalciferol oral en obesidad: impacto sobre el índice de masa corporal y su utilidad previa a la cirugía bariátrica para tratar la deficiencia de vitamina D.

King RJ, Chandrajay D, Abbas A, Orme SM, Barth JH.

*Clin Obes.* 2017; 7:92-97.

La obesidad se asocia con bajos niveles de vitamina D, comparado con personas con peso normal, y si los niveles no se corrigen previamente a la cirugía bariátrica, esto puede aumentar el riesgo de fracturas postoperatorias. Analizamos el efecto del índice de masa corporal (BMI) sobre los niveles de vitamina D en respuesta a la administración de 300.000 UI de colecalciferol en pacientes con deficiencia de vitamina D (<30 nmol/L). Los pacientes se agruparon de acuerdo con su BMI como peso normal (20-24,9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25-29,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad tipo I (30-34,9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad tipo II (>35 kg/m<sup>2</sup>). Los registros se analizaron retrospectivamente para investigar los efectos del BMI sobre los niveles de vitamina D (25-hidroxitamina D [25(OH)D] total), de calcio sérico y de hormona paratiroidea (PTH) a las 6, 12, 26 y 52 semanas y se compararon con los valores basales.

Comparados con los pacientes con peso normal, aquellos con sobrepeso u obesidad alcanzaron niveles pico medios de 25(OH)D menores (6 semanas post-carga), lo que fue más significativo en el grupo de obesidad tipo II [media de 25(OH)D 96,5±24,2 nmol/L y 72,42±24,9 nmol/L, respectivamente; P=0,003]. A las 26 semanas los niveles de 25(OH)D disminuyeron en todos los gru-

pos, sin embargo, existía ahora una diferencia significativa entre los pacientes del grupo de peso normal y todos los demás grupos [niveles medios de 25(OH)D  $84,1 \pm 23,7$  nmol/L;  $58 \pm 20$  nmol/L,  $P=0,0002$ ;  $62,65 \pm 19,2$  nmol/L,  $P=0,005$ ;  $59,2 \pm 21$  nmol/L,  $P=0,005$ , respectivamente]. A las 52 semanas muchos menos pacientes en los grupos de sobrepeso y obesidad mantuvieron niveles por encima de los 75 nmol/L recomendados (93%; 20%,  $P=0,0003$ ; 23%,  $P=0,01$ ; y 14%,  $P=0,001$ , respectivamente). Son necesarios regímenes alternativos para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D en pacientes con sobrepeso u obesidad, especialmente en aquellos en los que se va a practicar cirugía bariátrica.

## 20. Investigación del estado nutricional en mujeres con diabetes gestacional en Beijing.

Liu Y, Jin Q, Bao Y, Li S, Wang J, Qiu L.  
*Lipids Health Dis.* 2017; 16:22.

**ANTECEDENTES:** La deficiencia de vitamina D es habitual, lo que se ha relacionado con la diabetes gestacional (GDM) durante el embarazo. Analizamos las diferentes fuentes de aporte de vitamina D en la mitad y final del embarazo, para estudiar el estado nutricional de vitamina D en embarazadas con GDM.

**MÉTODOS:** Se incluyeron voluntariamente en el estudio 98 embarazadas con GDM. Las pacientes se dividieron en dos grupos, suplementos de vitamina D y grupo control. Se investigaron los niveles de 25-hidroxivitamina D (25-OH Vit D), las fuentes de ingesta de vitamina D y la frecuencia de consumo de alimentos ricos en vitamina D.

**RESULTADOS:** La tasa de incidencia de deficiencia de vitamina D (<50 nmol/L) fue del 20,4%. El rango de niveles séricos de 25-OH Vit D2 fue de 0 a 24,71 nmol/L, con la tasa de detección del 19,4% (19/98). 84 casos (85,7%) tomaron suplementos de vitamina D con una duración de 2-31 meses, y con una dosis media diaria de  $517 \pm 113,1$  UI. Los pacientes que tomaron suplementos de vitamina D tuvieron mayores niveles séricos de 25-OH Vit D que aquellos que no lo hicieron ( $74,35 \pm 26,13$  vs  $60,45 \pm 23,63$  nmol/L,  $p=0,031$ ) y las tasas de deficiencia fueron 17,9% y 35,7%, respectivamente. En términos de diferencias estacionales, durante el otoño los niveles séricos de 25-OH Vitamina D2 en el grupo que tomó suplementos de vitamina D fue significativamente mayor que en el grupo control ( $78,59 \pm 27,54$  vs  $46,18 \pm 18,77$  nmol/L,  $p=0,045$ ). Los registros dietéticos mostraron que la frecuencia de consumo de productos lácteos o huevos era de  $7,5 \pm 3,8$ /semana y  $5,6 \pm 2,2$ /semana, respectivamente.

**CONCLUSIÓN:** Muchas pacientes toman suplementos de vitamina D, lo que puede ayudar al mantenimiento del balance nutricional de la vitamina D.

# HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D todos

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol. • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal. • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Via oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. - Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalcemia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). - Litiasis cálcica. - Hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** - Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio. - Insuficiencia hepática o biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. - Insuficiencia renal: Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. - Insuficiencia cardíaca: Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. - Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxicina 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 calcitriol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyen la absorción de vitamina D. *Advertencias sobre excipientes:* Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - Fenitoína, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - Glucósidos cardíacos: El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. - Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la **colestiramina, el colestipol o el orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. - Algunos antibióticos, como la **penicilina, la neomicina y el cloranfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosal, 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:** Pnecreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hiperclosterolemia, hipercalcemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos cardíacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progrese se puede producir anorexia. **Trastornos hepato-biliares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poluria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos periodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hipofosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pnecreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hiperclosterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la 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: D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y D<sub>3</sub> (colecalciferol). La vitamina D<sub>3</sub> se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D<sub>3</sub> debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos diana (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. **Efectos farmacodinámicos.** La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroideas: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Absorción. El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75-80%. **Distribución.** El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (62,5 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por periodos prolongados. La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que la dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar al largo del tratamiento. **Eliminación.** El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bile. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de Al-Al o en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14, 48940 Leioa (Bizkaia). **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 Euros (PVP IVA).

# HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

NUEVA Y ÚNICA  
presentación de  
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

Calcifediol 250  
250HD<sub>3</sub> CALCIDIOL CALC  
Calcifediol **Calcifediol**  
Calcifediol CALCIDIOL 250HD<sub>3</sub>  
250HD<sub>3</sub> 250HD<sub>3</sub>  
CALCIDIOL Ca  
Calcifediol CALCI  
250HD<sub>3</sub> 25  
Calcifediol C  
diol 25  
ID<sub>3</sub> CALCIDIO  
CIDIOL 250  
D<sub>3</sub> Calcifediol  
IOL CALC  
250HD<sub>3</sub> CALCIDI  
**250HD<sub>3</sub> Calcifediol**  
ifediol CALCIDIOL Calcifediol  
Calcifediol 250HD<sub>3</sub> Calcifediol  
CALCIFEDIOL CALCIDIOL

35  
años

DE EXPERIENCIA  
EN LA PREVENCIÓN  
Y TRATAMIENTO DE LA  
HIPOVITAMINOSIS D

## Calcifediol, La vitamina D siempre

RENTABILIDAD

**53% AHORRO\***

FINANCIADO POR EL SNS



APTO PARA  
CELÍACOS

SIN  
LACTOSA

Cada cápsula contiene 16.000 UI (0,266 mg)



10 cápsulas blandas

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