

# VITAMINA

NEWSLETTER



#09 AÑO 04 JUNIO 2018



## 1. Asociación entre niveles de vitamina D al inicio del embarazo y cambios en el perfil lipídico durante el embarazo.

Lepsch J, Eshriqui I, Farias DR, Vaz JS, Cunha AC, Adegboye AR, et al.

*Metabolism. 2017; 70:85-97.*

**OBJETIVO:** Valorar la asociación entre los niveles en el primer trimestre de 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] y cambios en las concentraciones de colesterol-HDL (HDL-c), colesterol-LDL (LDL-c), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), TG/HDL-c y CT/HDL-c durante el embarazo. Presentamos la hipótesis de que los niveles inadecuados de 25(OH)D en el primer trimestre se asocian con menores concentraciones de HDL-c y mayores de LDL-c, CT, TG, TG/HDL-c y CT/HDL-c a lo largo del embarazo.

**MÉTODOS:** Estudio prospectivo de cohortes con 3 visitas en las semanas de gestación 5-13 (basal), 20-26 y 30-36, con 194 embarazadas seleccionadas del servicio público de salud en Río de Janeiro, Brasil. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D en el primer trimestre mediante un espectrómetro de masas. Las concentraciones de 25(OH)D se clasificaron como adecuadas ( $\geq 75$  nmol/L) o inadecuadas ( $< 75$  nmol/L). Las concentraciones séricas de CT, HDL-c y TG se determinaron por métodos enzimáticos. Para evaluar la asociación entre los niveles de 25(OH)D en el primer trimestre y los cambios lipídicos a lo largo del embarazo se utilizaron modelos crudos y ajustados de efectos múltiples. El análisis múltiple se ajustó por edad, modelo de resistencia a insulina (HOMA), IMC al principio del embarazo, ocio y actividad física antes del embarazo, ingesta de calorías y edad gestacional.

**RESULTADOS:** Al inicio del estudio el 69% de las mujeres tenían concentraciones inadecuadas de 25(OH)D. Al inicio del estudio las mujeres con niveles inadecuados de 25(OH)D tenían medias mayores de LDL-c que aquellas con concentraciones adecuadas (91,3 vs 97,5 mg/dl;  $P=0,064$ ). A lo largo del estudio aumentaron CT, HDL-c, LDL-c, TG, TG/HDL-c y CT/HDL-c, independientemente de los niveles de 25(OH)D (ANOVA  $P<0,001$ ). Los modelos ajustados mostraron asociaciones directas entre los niveles



© 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:**

**DreCS**



de 25(OH)D del primer trimestre y cambios en CT ( $\beta = 9,53$ ; IC95% = 1,12-17,94), LDL-c ( $\beta = 9,99$ ; IC95% = 3,62-16,36), y CT/HDL-c ( $\beta = 0,16$ ; IC95% = 0,01-0,31) durante el embarazo.

**CONCLUSIONES:** Los niveles plasmáticos inadecuados de 25(OH)D al inicio del embarazo estaban relacionados con cambios en las concentraciones de CT y HDL-c y en el cociente CT/HDL-c a lo largo del embarazo. Los cambios en estos marcadores cardiovasculares indican la importancia de conseguir niveles adecuados de vitamina D durante el embarazo.

## 2. Suplementos de vitamina D en la prevención y manejo de enfermedades crónicas no relacionadas con la homeostasis mineral en adultos: búsqueda de evidencias y posicionamiento científico del European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO).

Cianferotti L, Bertoldo F, Bischoff-Ferrari HA, Bruyere O, Cooper C, Cutolo M, et al.  
*Endocrine. 2017; 56:245-261*

**INTRODUCCIÓN:** Los niveles óptimos de vitamina D favorecen la salud ósea y se recomiendan en individuos con riesgo elevado de fracturas por fragilidad. Cada día existen más publicaciones que avalan los efectos extraóseos de la vitamina D.

**PROPUESTA Y MÉTODOS:** Miembros del European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis han revisado las principales evidencias sobre los beneficios probados de los suplementos de vitamina D en adultos con enfermedades extraóseas o en riesgo de padecerlas, proporcionando recomendaciones y Guías clínicas para futuros estudios en este campo.

**RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** Existen sólidas evidencias en estudios en animales, tanto in vitro como in vivo, habitualmente con dosis mayores que las fisiológi-

cas de colecalciferol, calcidiol o calcitriol. Aunque numerosos estudios transversales y prospectivos en humanos han demostrado que bajos niveles de 25-hidroxivitamina D (por ejemplo, <50 nmol/l) se asocian de forma consistente con enfermedades crónicas de forma dosis dependiente, algunos metaanálisis han mostrado resultados contradictorios. En conjunto, faltan ensayos clínicos con dosis suficientes de vitamina D y los ensayos disponibles con pequeños-moderados tamaños muestrales incluyen personas con niveles basales de 25-hidroxivitamina D > 50 nmol/l, no valoran simultáneamente varios resultados y no comunican resultados sobre seguridad (por ejemplo, caídas). Por esto, actualmente no se pueden dar recomendaciones sobre el uso de suplementos de vitamina D en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas extraóseas. Además, la utilización de niveles de vitamina D superiores a los necesarios para la salud ósea no se pueden recomendar en base a la evidencia disponible, al menos hasta que su seguridad haya sido confirmada. Por último, los hallazgos prometedores de estudios mecanísticos, los estudios con amplias cohortes y los ensayos clínicos de enfermedades autoinmunes (diabetes tipo 1, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico), trastornos cardiovasculares y reducción de la mortalidad total, requieren confirmación.

## 3. Análogos de vitamina D: uso potencial en el tratamiento del cáncer.

Duffy MJ, Murray A, Synnott NC, O'Donovan N, Crown J.  
*Crit Rev Oncol Hematol. 2017; 112:190-197.*

El receptor de vitamina D (VDR) es un miembro de los factores de transcripción nuclear de la familia tiroide-esteroide. En conjunción con la forma activa de la vitamina D, la 1,25(OH)D<sub>3</sub> (conocida como calcitriol) y en interacción con co-activadores y co-represores, el VDR regula la expresión de diferentes genes. Aunque existen relativamente pocos trabajos de VDR en cánceres en humanos, varios estudios epidemiológicos sugieren que bajos niveles circulantes de vitamina D se asocian tanto con un aumento del riesgo de desarrollar tipos específicos de cáncer como con peores resultados en pacientes diagnosticados de cáncer. Estas asociaciones se observan especialmente en cáncer colorrectal y de mama. De forma consistente con estos hallazgos, el calcitriol, así como alguno de sus análogos sintéticos, han demostrado inhibir el crecimiento tumoral in vitro y en modelos animales. De hecho alguno de estos análogos de vitamina D con baja actividad calcio-inducida (por ejemplo, EB1089,

inecalcitol, paricalcitol) han llegado a formar parte de ensayos clínicos en pacientes con cáncer. Los resultados preliminares de estos ensayos sugieren que estos análogos de vitamina D poseen una toxicidad mínima, pero aún tienen que demostrar claramente su eficacia. Aunque todavía no disponemos de evidencias de la eficacia de la monoterapia con análogos de la vitamina D, varios estudios han comunicado que los suplementos de calcitriol o la presencia de altos niveles circulantes de vitamina D mejora la respuesta a los tratamientos habituales.

## 4. Actividad física, vitamina D y aparición de nuevos casos de enfermedad cardiovascular arteriosclerosa en personas de raza blanca y negra: el estudio ARIC.

Chin K, Zhao D, Tibuakuu M, Martin SS, Ndumele CE, Florido R, et al.

*J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102:1227-36.

**CONTEXTO:** La actividad física (AF) se asocia con los niveles de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. Ambos se relacionan con la enfermedad cardiovascular arteriosclerosa (ECV), pero su asociación conjunta con ECV se desconoce.

**OBJETIVO:** Examinar la relación entre AF y 25(OH)D y valorar el efecto de la modificación de la 25(OH)D y la AF con la ECV.

**DISEÑO:** Estudio transversal y prospectivo.

**MARCO:** Cohorte de personas que viven en la comunidad.

**PARTICIPANTES:** 10.342 participantes sin ECV, con AF moderada-intensa, valorados (1987-1989) y categorizados por las Guías de la American Heart Association (AHA) (recomendado, intermedio, pobre).

**MEDIDAS PRINCIPALES DE RESULTADOS:** Niveles séricos de 25(OH)D y eventos ECV (aparición de infarto de miocardio, enfermedad coronaria fatal, o ACV) hasta 2013.

**RESULTADOS:** Los participantes tenían una media de edad de 54 años, el 57% eran mujeres, el 21% de raza negra, el 30% tenían niveles deficientes de vitamina D [ $<20$  ng/ml ( $<50$  nmol/l)] y el 40% satisfacían las recomendaciones AHA sobre AF. La AF se asoció de forma lineal

con los niveles de 25(OH)D en personas de raza blanca. En personas blancas que cumplieran las recomendaciones de AF fue un 37% menos probable presentar deficiencia de 25(OH)D [riesgo relativo 0,62 (IC95% 0,56-0,71)]; no se observó una asociación significativa en personas de raza negra. A lo largo de 19,3 años de seguimiento, se produjeron 1800 casos de ECV. Las recomendaciones de AF se asociaron con una reducción del riesgo de ECV [Riesgo instantáneo 0,78 (IC95% 0,65-0,93) y 0,76 (IC95% 0,62-0,93)] entre los participantes con niveles de 25(OH)D intermedios [20 a  $<30$  ng/ml (50 a 75 nmol/l)] y óptimos [ $>30$  ng/ml ( $>75$  nmol/l)] respectivamente, pero no con niveles deficientes (P de interacción = 0,04).

**CONCLUSIONES:** La AF se asocia de forma lineal con niveles mayores de 25(OH)D en personas de raza blanca. La AF y la 25(OH)D pueden tener efectos beneficiosos sinérgicos sobre el riesgo de ECV.

## 5. Número de leucocitos, resistencia insulínica, niveles de vitamina D y sarcopenia en ancianos coreanos.

Kim SH, Kwon HS, Hwang HJ

*Scand J Clin Lab Invest.* 2017; 77:228-233.

La sarcopenia es un determinante mayor de fragilidad, discapacidad y mortalidad en los ancianos. No está dilucidado si la inflamación de bajo grado, la resistencia a la insulina y la vitamina D están relacionados de forma independiente con la sarcopenia. En nuestro estudio se definió la sarcopenia como la masa musculoesquelética dividida por la altura al cuadrado [ASM/Ht(2)] por debajo de  $< 2$  SD de la media de adultos jóvenes. La resistencia a la insulina se estimó utilizando el índice HOMA-IR [(insulina (IU/ml) x glucosa en ayunas (mg/dl))/18/22.5]. Se recogieron datos de leucocitos y niveles de 25-hidroxivitamina D [25-(OH)D] del 2º y 3º año (2008-2009) del Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV). Los resultados mostraron que la prevalencia de sarcopenia en ancianos varones coreanos de más de 65 años era del 11,2%. La ASM/Ht(2) se asoció de forma positiva con los niveles de vitamina D, pero de forma negativa con el número de leucocitos y con el HOMA-IR según los análisis de regresión múltiple. Tras ajustar por covariables, la sarcopenia estaba asociada con el cuartil superior del número de leucocitos (OR=2,93, IC95%=1,21-7,14) y con el cuartil superior de niveles de vitamina D (OR=0,38, IC95%=0,15-0,95). Como conclusión, los hallazgos del estudio sugieren que mayor número de leucocitos y menores niveles

de vitamina D se asocian de forma independiente con la presencia de sarcopenia en ancianos varones que viven en su comunidad.

## 6. Evidencias actuales sobre deficiencia de vitamina D y trasplante renal: ¿Qué hay de nuevo?

Sarno G, Nappi R, Altieri B, Tirabassi G, Muscogiuri E, Salvio G, et al.

*Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:307-22.

El trasplante renal es el tratamiento de la fase final de la insuficiencia renal crónica. El riñón produce 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol) a partir de la 25-hidroxitamina D (calcidiol) para regular los niveles de calcio. El trasplante en pacientes con bajos niveles de calcidiol produce un aumento del riesgo de problemas metabólicos y endocrinos, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus 2, menor supervivencia del injerto, trastornos óseos, cáncer y tasa de mortalidad. Los niveles recomendados de calcidiol tras el trasplante son, al menos, de 30 ng/mL (75 nmol/L), lo que podría requerir dosis de vitamina D de 1000-3000 UI/d para alcanzarlos. Los estudios con suplementos de vitamina D han encontrado mejorías en la función endotelial y menos episodios de rechazo. Sin embargo, ya que la función renal podría todavía estar afectada, los altos niveles de calcidiol, tal vez no consigan niveles normales de calcitriol. Por esto, a menudo, se utilizan suplementos de calcitriol o del análogo alfacalcidiol. Algunos efectos beneficiosos podrían ser la mejora de la salud ósea y la reducción del riesgo de nefropatía en el injerto y cáncer.

## 7. Impacto del calcio y dos dosis de vitamina D sobre el metabolismo en ancianos. Un ensayo clínico aleatorio.

Rahme M, Sharara SL, Baddoura R, Habib RH, Halaby G, Arabi A, et al.

*J Bone Miner Res.* 2017; 32:1486-95.

No se conoce la dosis óptima de vitamina D para optimizar el metabolismo óseo en ancianos. Examinamos la hipótesis de que la vitamina D, a dosis mayores que las recomendadas por el Institute of Medicine (IOM), tie-

ne un efecto beneficioso sobre el remodelado óseo y la masa ósea. En este ensayo doble ciego aleatorizamos 257 ancianos con sobrepeso para recibir 1000 mg de citrato cálcico al día y dosis de 3750 UI diarias o 600 UI diarias de vitamina D3 durante 1 año. La media de edad era de 71±4 años, el índice de masa corporal de 30±4 kg/m<sup>2</sup>, el 55% eran mujeres y 222 completaron los 12 meses de seguimiento. La media de 25 hidroxivitamina D (25OHD) en suero fue de 20 ng/ml y se elevó al año a 26 ng/ml en el brazo de baja dosis y a 36 ng/ml en el brazo de dosis altas (p<0,05). Los niveles plasmáticos de hormona paratiroidea, osteocalcina y telopéptico C-terminal disminuyeron significativamente un 20-22% en ambos brazos, pero no hubo diferencias entre ambos grupos para ninguna variable a los 6 o a los 12 meses, con la excepción del calcitriol sérico que fue mayor a los 12 meses en el grupo de dosis altas. La densidad mineral ósea (BMD) aumentó significativamente en cadera y columna lumbar, pero no en cuello femoral en ambos brazos del estudio, aunque el BMD corporal aumentó sólo en el grupo de altas dosis al año. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de cambio del BMD entre los dos grupos de estudio en ninguna zona del esqueleto. Los participantes con niveles de 25OHD < 20 ng/ml y de PTH > 76 pg/ml mostraron una tendencia a presentar mayores incrementos de BMD en todas las zonas del esqueleto en el grupo de altas dosis, que llegó a ser significativo en cadera. Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos. Este estudio mostró pequeños beneficios adicionales de los suplementos de vitamina D a dosis superiores a las recomendadas por el IOM de 600 UI/día sobre el BMD y marcadores óseos en ancianos con sobrepeso.

## 8. Niveles séricos de 25-hidroxitamina D y riesgo de enfermedad cardiovascular: metaanálisis dosis-respuesta de estudios prospectivos.

Zhang R, Li B, Gao X, Tian R, Pan Y, Jiang Y, et al.

*Am J Clin Nutr.* 2017; 105:810-819.

**ANTECEDENTES:** Durante la pasada década, un número creciente de estudios prospectivos se han centrado en la asociación entre vitamina D y enfermedad cardiovascular (CVD). Sin embargo, no es concluyente la evidencia de esta asociación entre niveles séricos de 25-hidroxitamina D [25(OH)D] y el riesgo de CVD.

**OBJETIVO:** Llevamos a cabo un metaanálisis dosis-respuesta para aunar y cuantificar prospectivamente el RR de bajas concentraciones séricas de 25(OH)D y CVD total (eventos y mortalidad).

**DISEÑO:** Identificamos estudios relevantes mediante búsquedas en PubMed y EMBASE hasta diciembre de 2015 y búsquedas manuales de listas de referencia. Se incluyeron estudios prospectivos en población general que comunicaran RR e intervalos de confianza del 95%. Para calcular el RR total se utilizó un modelo de efectos aleatorios. La asociación no lineal se valoró mediante análisis de splin cúbico.

**RESULTADOS:** Se encontraron 34 publicaciones con 180.667 participantes seleccionables para el estudio. Incluimos 32 publicaciones (27 estudios independientes) de CVD total y 17 publicaciones (17 estudios independientes) de mortalidad CVD. Observamos una asociación inversa entre niveles séricos de 25(OH)D y CVD total y mortalidad CVD, y los RRs para aumentos de 10-ng/ml fueron de 0,90 (IC95% 0,86-0,94) para CVD total y de 0,88 (IC95% 0,80-0,96) para mortalidad CVD. Se detectó una asociación no lineal para CVD total (P-no lineal < 0,001) y para mortalidad CVD (P-no lineal = 0,022).

**CONCLUSIÓN:** Las concentraciones séricas de 25(OH)D se asociaron inversamente con CVD total y con mortalidad CVD en los estudios analizados.

## 9. La suplementación con 80.000 UI de vitamina D3 mensual entre noviembre y abril corrige la insuficiencia de vitamina D sin sobredosis: efecto sobre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D.

Tournier H, Tran N, Dray N, Brusset M, Rander B, Millot X, et al. *Presse Med.* 2017; 46:e69-e75.

**INTRODUCCIÓN:** La insuficiencia de vitamina D, definida por una concentración sérica de 25-hidroxivitamina D (25OHD) < 20 ng/ml en muy frecuente en población general francesa, especialmente entre noviembre y abril. El objetivo de este estudio fue evaluar si 80.000 UI de vitamina D3 cada mes durante este periodo del año era capaz de mantener los niveles de 25(OHD)

entre 20 y 60 ng/ml en sujetos aparentemente sanos, cualquiera que fuera su nivel basal de vitamina D.

**MÉTODOS:** 98 voluntarios para recibir 80.000 UI de vitamina D3 cada mes entre noviembre de 2014 y abril de 2015. Se determinaron las concentraciones séricas de 25OHD, calcemia y calciuria justo antes de la primera dosis (mes 0), justo antes de la cuarta dosis (M4) y un mes después de la sexta dosis (M7).

**RESULTADOS:** En el M0 la 25OHD era 17,5±9,5 mg/ml. 60 participantes (61,2%) tuvieron una 25OHD < 20 ng/ml y 25 (25,5%) tuvieron una 25OHD < 10 ng/ml. La 25OHD aumentó significativamente en el M4 (35,3±8,0 ng/ml) y en el M7 (40,1±8,5), sin cambios en la calcemia ni en la calciuria. En el M4, 2 participantes tuvieron una 25OHD ligeramente por debajo de 20 ng/ml (17,6 y 19,7 ng/ml) y ninguno presentó una concentración > 60 ng/ml. En el M7 todos tuvieron concentraciones de 25OHD > 20 ng/ml y dos personas tuvieron un valor ligeramente superior a 60 ng/ml (62,1 y 63,2 ng/ml).

**CONCLUSIÓN:** Una suplementación mensual con 80.000 UI de vitamina D3 entre noviembre y abril corrige la insuficiencia de vitamina D en personas entre las que era inicialmente muy frecuente, sin sobredosis. Este protocolo es simple, seguro y coste-efectivo y puede implementarse fácilmente cuando se detectan factores de riesgo de hipovitaminosis D en pacientes en los que no está indicada la determinación de 25OHD.

## 10. Una mayor adherencia a las guías de prevención de cáncer se asocia con concentraciones más elevadas de metabolitos de vitamina D en un análisis trasversal de los participantes en dos ensayos de quimioprevención.

Kohler LN, Hibler EA, Harris RB, Oren E, Roe DJ, Jurutka PW, et al. *J Nutr.* 2017;147:421-429.

**ANTECEDENTES:** Varios factores de estilo de vida, objetivo de las American Cancer Society (ACS) Nutrition and Physical Activity Cancer Prevention Guidelines, se asocian también con las concentraciones de metabolitos circulantes de vitamina D. Esto sugiere que una

mayor adherencia a las guías ACS podría estar relacionada con mejores niveles de vitamina D.

**OBJETIVO:** Examinamos la relación entre adherencia a las guías ACS y las concentraciones de dos metabolitos de la vitamina D, el 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D] y el 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)2D].

**MÉTODOS:** Realizamos un análisis trasversal de participantes agrupados de los ensayos Wheat Bran Fiber (n = 503) y Ursodeoxycholic Acid (n = 854). La puntuación de la adherencia acumulada se construyó con los datos basales de talla, dieta, actividad física y consumo de alcohol. Las concentraciones de metabolitos de vitamina D y las categorías clínicas relevantes se valoraron mediante modelos de regresión lineal y logística, respectivamente.

**RESULTADOS:** Los participantes con mayor adherencia eran, con más probabilidad, mayores, blancos y no fumadores, que aquellos con menor adherencia. Se observó una asociación estadística significativa entre la adherencia a las guías y las concentraciones de 25(OH)D (alta adherencia 32,0±0,8 ng/ml; baja adherencia 26,4±0,7 ng/ml; tendencia de P < 0,001). Para las concentraciones de 1,25(OH)2D, la alta adherencia estuvo, de nuevo, relacionada con mayores concentraciones de metabolitos, con concentraciones de 36,6±1,3 pg/ml y 31,9±1,0 pg/ml para alta y baja adherencia respectivamente (tendencia de P = 0,008). Además, la odds de conseguir alcanzar unos niveles suficientes de 25(OH)D fue 4,37 veces mayor en aquellos con alta adherencia, en comparación con los de baja adherencia (IC95% 2,47-7,71).

**CONCLUSIÓN:** Estos hallazgos demuestran que una mayor adherencia a las guías ACS se asocia con mayores concentraciones circulantes tanto de 25(OH)D como de 1,25(OH)2D.

## 11. Niveles séricos de 25-OH vitamina D en esclerosis sistémica: análisis de 140 pacientes y revisión de la literatura.

Giuggioli D, Colaci M, Cassone G, Fallahi P, Lumetti F, Spinella A, et al.

*Clin Rheumatol.* 2017;36:583-590.

Cada vez se comunica con más frecuencia la presencia de hipovitaminosis D en enfermedades autoinmunes.

Investigamos los niveles de 25-OH vitamina D (25-OH-vitD) en pacientes con esclerosis sistémica (SSc), en relación a las características de la enfermedad. Determinamos los niveles séricos de 25-OH-vitD en 140 pacientes (M/H 126/15, media de edad 61±15,1 años), 91 sin (grupo A) y 49 con (grupo B) suplementos de 25-OH-colecalciferol. Los pacientes del grupo A mostraron siempre bajos niveles de 25-OH-vitD (9,8 ± 4,1 ng/ml vs 26 ± 8,1 ng/ml del grupo B), en detalle, 88/91 (97%) pacientes mostraron deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml), con niveles muy bajos (< 10 ng/ml) en 40 pacientes (44%). Sólo 15/49 (30,6%) pacientes del grupo B alcanzaron niveles normales de 25-OH-vit D (≥ 30 ng/ml), mientras que la deficiencia de 25-OH-vitD persistió en 12/49 (24,5%) de los individuos. Los niveles de paratohormona se correlacionaron de forma inversa con 25-OH-vitD (r = -0,3, p < 0,0001). La hipovitaminosis D estaba estadísticamente asociada con la tiroiditis autoinmune (p = 0,008), mientras que la calcinosis no se observó con mayor frecuencia en los pacientes del grupo A (p = 0,057). Además, encontramos mayor porcentaje significativo de anticuerpos anticentrómero en los pacientes del grupo B con niveles de 25-OH-vitD ≥ 30 ng/ml (8/15 vs. 6/34; p = 0,017). En la literatura la hipovitaminosis D es muy frecuente entre pacientes con SSc. Se observó una asociación con la duración de la enfermedad, la calcinosis o la severidad de la afección pulmonar. La hipovitaminosis D es muy frecuente en pacientes con SSc y severa en un importante porcentaje de los mismos, además, menos de un tercio de los pacientes que recibieron suplementos alcanzó niveles normales de 25-OH-vitD. La valoración de los niveles de 25-OH-vit D debería incluirse en la práctica rutinaria de los pacientes con SSc. Estos hallazgos van en la línea de observaciones previas y podrían estimular investigaciones de más calado.

## 12. Efecto de dos suplementos de micronutrientes sobre los niveles de vitamina D en mujeres en edad fértil: un ensayo clínico aleatorio.

Pilz S, Hahn A, Schön C, Wilhelm M, Obeid R.

*Nutrients.* 2017; 4;9(1).pii: E30.

La Sociedad Alemana de Nutrición aumentó en 2012 las recomendaciones diarias de vitamina D de 200 a 800 UI, para alcanzar niveles de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] de, al menos, 50 nmol/l, incluso cuando la síntesis endógena de vitamina D es mínima, como en invierno. Nos propusimos valorar esta recomendación en mujeres en

edad fértil. Se trata de un ensayo aleatorio, en un único centro, llevado a cabo del 8 de enero al 9 de mayo de 2016 en Esslingen, Alemania. Aleatorizamos a 201 mujeres, aparentemente sanas, para recibir durante 8 semanas un suplemento diario de 200 UI (n=100) o 800 UI (n=101) de vitamina D3. La medida principal de resultado fue el valor sérico de 25(OH)D. 196 participantes completaron el ensayo. Los incrementos de 25(OH)D (media con rango intercuartilar) desde el inicio al final del estudio fueron 13,2 (5,9 a 20,7) nmol/L en el grupo de 200 UI, y 35,8 (18,2 a 52,8) nmol/L en el grupo de 800 UI (p < 0,001 para la diferencia entre grupos). Al finalizar el estudio, el nivel de  $\geq 50$  nmol/L se alcanzó en el 70,4% de los participantes del grupo de 200 UI y en el 99% de los del grupo de 800 UI. Las participantes que tomaban anticonceptivos hormonales tuvieron mayores niveles basales y mayores incrementos de 25(OH)D. En conclusión, los suplementos diarios de 800 UI de vitamina D3 durante la época invernal en Alemania son suficiente para alcanzar niveles de 25(OH)D de, al menos, 50 nmol/L en mujeres en edad fértil, mientras que dosis de 200 UI son insuficientes.

### 13. Vitamina D y niveles de hormonas sexuales en hombres y mujeres: el Estudio Multiétnico de Aterosclerosis (MESA).

Zhao D, Ouyang P, de Boer IH, Lutsey PL, Farag YM, Guallar E, et al.

*Maturitas. 2017; 96:95-102.*

**INTRODUCCIÓN:** La deficiencia de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] se ha asociado con bajos niveles de testosterona en hombres, pero existen informes discordantes sobre la asociación con hormonas sexuales en mujeres. Se conocen pocos datos sobre si estas asociaciones son independientes del tejido adiposo, de factores de estilo de vida y si existen diferencias por raza/etnia.

**OBJETIVO:** Examinar la relación de las concentraciones de 25(OH)D con niveles de hormonas sexuales.

**MÉTODOS:** Estudio transversal de 3014 hombres y 2929 mujeres de una cohorte multiétnica.

**MEDIDAS PRINCIPALES DE RESULTADOS:** Testosterona, estradiol, dehidroepiandrosterona (DHEA), globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y testosterona libre.

**RESULTADOS:** La media (SD) de los niveles de 25(OH)D en hombres y mujeres fue 25,7 (10,4) y 26,1 (12,0) ng/ml, respectivamente. En hombres, después de ajustar por variables demográficas y de estilo de vida, un descenso de 10 ng/ml [25 nmol/l] de la 25(OH)D se asoció con una diferencia media de -0,70 nmol/l (IC95% -1,36, -0,05) en la SHBG y con un 0,02 por ciento (0,01, 0,04) de testosterona libre, pero no estaba relacionado con un descenso de la testosterona total (< 10,41 nmol/l). En mujeres, un descenso de 10 ng/ml en los niveles de 25(OH)D se asoció con una diferencia media de -0,01 nmol/l (-0,01, -0,00) de estradiol, de -8,29 (-10,13, -6,45) de SHBG, de un 0,06 por ciento (0,04, 0,07) de testosterona libre y de 0,40 nmol/l (0,19, 0,62) de DHEA. No había interacciones significativas por raza/etnia.

**CONCLUSIONES:** Bajas concentraciones de 25(OH)D se asociaron con bajos niveles de SHBG y mayores niveles de testosterona libre, tanto en hombres como en mujeres, y niveles más bajos de estradiol y más altos de DHEA en mujeres, independientemente de la grasa corporal y del estilo de vida. No observamos asociaciones significativas entre 25(OH)D y testosterona total en hombres. Se precisan más estudios para determinar si los suplementos de vitamina D influyen sobre los niveles de hormonas sexuales.

### 14. El efecto de los suplementos de vitamina D sobre el dolor, la calidad de vida y la conducción nerviosa en mujeres con dolor crónico generalizado.

Akyuz G, Sanal-Toprak C, Yagci I, Giray E, Kuru-Bektasoglu P. *Int J Rehabil Res. 2017; 40(1):76-83.*

El objetivo de este estudio era investigar los efectos de los suplementos de vitamina D sobre el dolor, la calidad de vida y el estudio de la conducción nerviosa (NCSs) en mujeres con dolor crónico generalizado (CWP) diagnosticadas de insuficiencia de vitamina D. Se incluyeron en un estudio abierto 33 mujeres con CWP e insuficiencia de vitamina D. Valoramos NCSs en miembros superiores e inferiores, escalas de dolor y el Nottingham Health Profile, antes y 8 semanas después del comienzo de la suplementación con vitamina D. Los valores de P se ajustaron teniendo en consideración el número de comparaciones llevadas a cabo en cada valoración. Tras 8 semanas de tratamiento, las participantes informaron

de menos dolores significativos en las escalas de dolor ( $P = 0,000$ ). La puntuación total y la de las subescalas de dolor, de reacción emocional y actividad física del Nottingham Health Profile, fueron significativamente menores ( $0,000 \leq P \leq 0,008$ ). Sin embargo, no se detectaron cambios estadísticamente significativos en NCSs, excepto una tendencia hacia incrementos en la amplitud de los potenciales sensoriales izquierdos del mediano y cubital y una disminución de la latencia distal del potencial sensorial derecho del mediano ( $0,01 \leq P \leq 0,04$ ). Los suplementos de vitamina D disminuyen el dolor y mejoran la calidad de vida sin afectar de forma significativa a la conducción nerviosa en pacientes con CWP.

## 15. Infecciones infantiles del tracto respiratorio o sibilancias y vitamina D materna durante el embarazo: una revisión sistemática.

Christensen N, Søndergaard J, Fisker N, Christesen HT.  
*Pediatr Infect Dis J.* 2017; 36:384-391.

**ANTECEDENTES:** Las infecciones del tracto respiratorio (RTIs) son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en niños y pueden asociarse a sibilancias. La vitamina D puede tener un papel protector frente a las RTI.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó una búsqueda en PubMed, Embase y la Cochrane Library. Se valoraron los títulos y los resúmenes y los artículos seleccionados se revisaron por dos autores. Incluimos ensayos clínicos aleatorios (RCTs) que investigaran el efecto de los suplementos de vitamina D durante el embarazo sobre las RTIs o las sibilancias en niños de 5 años de edad o menos. Se incluyeron estudios observacionales sobre la asociación entre 25-hidroxivitamina D durante el embarazo, o al parto, y RTIs o sibilancias. El protocolo se registró en PROSPERO (número de registro: CRD42015019183).

**RESULTADOS:** De los 4 RCTs, uno mostró un efecto protector de una dosis alta de vitamina D (2000 UI) durante el embarazo sobre las visitas al médico por RTI de la descendencia ( $P = 0,004$ ; el RCT también incluía un suplemento de 800 UI en el niño hasta los 6 meses). El metaanálisis de 3 RCTs mostró una reducción del riesgo relativo de sibilancias en la descendencia cuando las madres recibieron suplementos de vitamina D durante el embarazo [RR: 0,81 (IC95% 0,68-0,97),  $P = 0,025$ ]. En

3 de 4 estudios observacionales de alta calidad y en 5 de 10 se observó una asociación inversa entre vitamina D en el embarazo o en el cordón y sibilancias y/o RTI.

**CONCLUSIÓN:** Cada vez más evidencias apoyan el papel protector de la vitamina D durante el embarazo sobre las sibilancias y/o RTI en la descendencia. Futuros estudios podrían reforzar las recomendaciones actuales sobre vitamina D durante el embarazo para obtener beneficios sobre las sibilancias o las infecciones.

## 16. Efectos del calcio, vitamina D y tratamiento hormonal sobre los factores de riesgo cardiovascular en el Women's Health Initiative: un ensayo clínico aleatorio.

Schnatz PF, Jiang X, Aragaki AK, Nudy M, O'Sullivan DM, Williams M, et al.  
*Obstet Gynecol.* 2017;129:121-9.

**OBJETIVO:** Analizar el efecto del tratamiento con suplementos de calcio + vitamina D, terapia hormonal, ambos o ninguno de ellos, sobre los factores de riesgo cardiovascular.

**MÉTODOS:** Realizamos un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo entre las participantes del Women's Health Initiative (WHI). El resultado primario predefinido fue el colesterol de baja densidad (LDL-C).

**RESULTADOS:** Entre septiembre de 1993 y octubre de 1998, se seleccionaron 68.132 mujeres de 50 a 79 años de edad y se aleatorizaron para modificación dietética WHI-ensayo ( $n = 48.835$ ) o para tratamiento hormonal WHI-ensayo ( $n = 27.347$ ). Posteriormente, 36.282 mujeres del tratamiento hormonal WHI-ensayo (16.089) y del modificación dietética WHI-ensayo (20.193) se aleatorizaron en el ensayo calcio + vitamina D WHI para recibir 1000 mg de calcio + 400 UI de vitamina D3 diarios o para placebo. Nuestro grupo de estudio incluía 1.521 mujeres que participaban tanto en el calcio + vitamina D como en el tratamiento hormonal estudio y se encontraban en el subgrupo con muestras sanguíneas basales y a los 1, 3 y 6 años. El promedio del efecto del tratamiento con el intervalo de confianza del 95%, para LDL-C, comparado con placebo, fue de -1,6 (IC95% -5,5 a 2,2) mg/dl para calcio + vitamina D solos, de -9,0 (IC95%

-13,0 a -5,1) mg/dl para tratamiento hormonal solo, y de -13,8 (IC95% -17,8 a -9,8) mg/dl para la combinación de ambos. No hubo evidencias de un efecto sinérgico entre ambos tratamientos sobre el LDL-C (P de interacción = 0,26), excepto en aquellas con bajas ingestas de vitamina D, en las que hubo un sinergismo sobre el LDL (P de interacción = 0,03).

**CONCLUSIÓN:** Las reducciones en el LDL-C fueron mayores entre las mujeres que recibieron tratamiento combinado calcio + vitamina D y hormonal que entre aquellas mujeres que recibieron sólo uno de ellos o placebo. La decisión de tomar suplementos de calcio + vitamina D no debería estar influenciada por el hecho de estar recibiendo tratamiento hormonal.

## 17. La 25(OH)D biodisponible, pero no la 25(OH)D total es un determinante independiente de la densidad mineral ósea en mujeres chinas postmenopáusicas.

Li C, Chen P, Duan X, Wang J, Shu B, Li X, et al. *EBioMedicine*. 2017;15:184-92.

Se determinaron los niveles de 25(OH)D para valorar la salud ósea en personas mayores, aunque la biodisponibilidad de la 25(OH)D está regulada por los niveles de albúmina y de proteína transportadora de vitamina D (DBP) y por las variaciones de DBP. No se comprende totalmente si los niveles de 25(OH)D biodisponible son un mejor marcador que la 25(OH)D total con respecto al BMD y al metabolismo óseo. Encontramos, en una cohorte de 967 mujeres postmenopáusicas, que la variante rs7041, pero no la rs4588 de DBP, estaba significativamente asociada con el nivel sanguíneo de DBP, el cual estaba positivamente correlacionado con el nivel de 25(OH)D total, pero negativamente asociado con los niveles biodisponibles de 25(OH)D. Tanto los niveles biodisponibles como los totales de 25(OH)D estaban significativamente relacionados con el valor de BMD en mujeres postmenopáusicas, sin embargo, sólo el nivel de 25(OH)D biodisponible era un determinante independiente de los valores de BMD cuando se ajustaba por edad, índice de masa corporal y marcadores de remodelado óseo (OST y  $\beta$ -CTX). La 25(OH)D total y biodisponible estaban negativamente relacionadas con marcadores de formación ósea (OST, PINP y ALP) y con los niveles de PTH, mientras que estaban positivamente correlacionadas con el nivel de osteoprotegerina

(OPG), aunque el marcador de resorción ósea ( $\beta$ -CTX) no estaba relacionado con los niveles de 25(OH)D. Un incremento de PTH, junto a una reducción de los niveles de 25(OH)D biodisponible, se hacía evidente cuando el nivel de 25(OH)D biodisponible era  $< 5$  ng/ml, lo que debería considerarse como punto de corte óptimo de suficiencia de vitamina D en mujeres chinas mayores. Los niveles de calcio sanguíneo, magnesio, ALP, TSH, FGF23 y fósforo no estaban relacionados con los niveles de 25(OH)D total ni con los de biodisponible. Estos resultados sugieren que altos niveles de 25(OH)D biodisponible están relacionados con reducidos procesos de remodelado óseo y son un biomarcador superior a la 25(OH)D total en la valoración del riesgo de enfermedad ósea. Estos resultados indican que el nivel de 25(OH)D biodisponible debería determinarse en la valoración de la salud ósea.

## 18. Vitamina D, hipertensión y accidente cerebrovascular isquémico en 116.655 individuos de población general: un estudio genético.

Afzal S, Nordestgaard BG. *Hypertension*. 2017;70: 499-507

Estudios observacionales indican que bajas concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] se asocian con elevación de la presión arterial, hipertensión y accidente cerebrovascular (ACV) isquémico. Sin embargo, se desconoce si esta asociación es causal. Un total de 116.655 individuos blancos daneses se genotiparon para las variantes genéticas DHCR7 y CYP2R1 que influyen en las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D; en 35.517 había determinaciones plasmáticas de 25(OH)D. Las medidas de resultado principales fueron presión sanguínea, hipertensión y ACV isquémico. La media de seguimiento para la aparición de ACV isquémico fue de 9,3 años (rango de 1 día a 33,6 años). El alelo DHCR7/CYP2R1 presentaba una asociación con menores concentraciones de 25(OH)D ( $F = 328$  y  $R(2) = 1,0\%$ ). Una concentración de 25(OH)D, genéticamente determinada, inferior a 10 nmol/l estaba asociada con una elevación de la presión sistólica de 0,68 mm Hg (IC95% 0,20-1,17) y de la presión diastólica de 0,36 mmHg (IC95% 0,08-0,63), con estimaciones observacionales de 0,58 (IC95% 0,50-0,68) y 0,40 (IC95% 0,35-0,45) mmHg. La odds ratio para hipertensión fue 1,02 (IC95% 0,97-1,08) para un descenso de 25(OH)D genéticamente determinado por debajo de 10

nmol/l, con una correspondiente odds ratio observacional de 1,06 (IC95% 1,05-1,07). La odds ratio para ACV isquémico fue 0,98 (IC95% 0,86-1,13) para un descenso genéticamente determinado de 25(OH)D por debajo de 10 nmol/l y una odds ratio observacional de 1,03 (IC95% 1,01-1,05). Bajas concentraciones genéticas y observacionales de 25(OH)D se asociaron con mayor presión sanguínea, así como con hipertensión. Como las bajas concentraciones de 25(OH)D observacionales, pero no las genéticas, se asociaron con ACV isquémico, así como que los intervalos de confianza se superponían, no podemos apoyar ni excluir una relación causal.

## 19. Suplementos con altas dosis de vitamina D se asocian con una reducción de la puntuación en depresión en adolescentes femeninas: un estudio de seguimiento a nueve semanas.

Bahrami A, Mazloum SR, Maghsoudi S, Soleimani D, Khayatzadeh SS, Arekhi S, et al.

*J Diet Suppl.* 2017; 31:1-10.

Aunque es conocido que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de algunos trastornos psicológicos, existen pocos estudios sobre los efectos de los suplementos de vitamina D sobre estos síntomas. La depresión y la agresividad son alteraciones mentales habituales y se asocian con discapacidad y carga de enfermedad. Nos propusimos evaluar la efectividad de altas dosis de suplementos de vitamina D sobre las puntuaciones en depresión y agresividad en adolescentes femeninas. 940 mujeres adolescentes recibieron vitamina D a dosis de 50.000 UI/semana, durante 9 semanas. Se determinaron parámetros antropométricos y presión sanguínea mediante la utilización de protocolos estándar, al inicio y al final del estudio. La depresión se valoró mediante el Inventario-II de Depresión de Beck y la agresividad con el Cuestionario de Agresividad de Buss-Perry, al inicio y al final de estudio. La comparación entre las cuatro categorías de depresión (normal, media, moderada y grave) no reveló diferencias significativas en los parámetros demográficos ni en los antropométricos al inicio del estudio. Tras 9 semanas de suplementos de vitamina D, hubo una reducción significativa en las puntuaciones de depresión media, moderada y grave. Sin embargo, los suplementos de vitamina D no tuvieron efectos significativos sobre la

puntuación de agresividad. Nuestros resultados sugieren que los suplementos de vitamina D pueden mejorar los síntomas depresivos entre mujeres adolescentes, como se valoró mediante cuestionarios, pero no los síntomas de agresividad. Se precisan amplios estudios que confirmen estos datos con diferentes grados de depresión.

## 20. Vitamina D: correlación con cambios bioquímicos y con composición corporal en una población brasileña meridional e inducción de citotoxicidad en células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo humano.

Pesarini JR, Oliveira RJ, Pessatto LR, Antonioli-Silva ACMB, Felicidade I, Nardi NB, et al.

*Biomed Pharmacother.* 2017;91:861-871.

Los estudios demuestran que los trastornos metabólicos, los marcadores de inflamación y la obesidad están correlacionados con la deficiencia de vitamina D. El presente estudio correlacionó los niveles séricos de calcidiol [25(OH)D<sub>3</sub>] en una muestra de personas del Brasil meridional con variables relacionadas con trastornos metabólicos, obesidad y hábitos de estilo de vida y valoró el efecto citotóxico del calcitriol en células madre derivadas de tejido adiposo (ADSCs). Los resultados mostraron una prevalencia del 79,23% de hipovitaminosis D en la población estudiada y una correlación ( $p < 0,05$ ) entre bajas concentraciones séricas de vitamina D y un aumento de los niveles de colesterol-LDL. El análisis de regresión lineal con 25(OH)D<sub>3</sub> mostró una asociación negativa ( $p < 0,05$ ) con un ambiente laboral en interiores ( $\beta = 2,305$ ), aumento de peso ( $\beta = 0,095$ ), edad ( $\beta = 0,065$ ) y colesterol-HDL ( $\beta = 0,109$ ). En un ensayo in vitro con ADSCs, utilizando cinco concentraciones de calcitriol (15,625; 31,25; 62,5; 125 y 250 nM) se apreció el potencial citotóxico ( $p < 0,05$ ) de la concentración 62,5 nM a las 48 y 72 horas y de las de 125 y 250 nM a las 24, 48 y 72 horas. Estos resultados sugieren una asociación entre la deficiencia de vitamina D y el desarrollo de obesidad, ya que las ADSCs están involucradas en la hiperplasia del tejido adiposo y en la diferenciación de adipocitos que pueden secuestrar la vitamina D necesaria para la homeostasis.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). **Excipientes con efecto conocido:** Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** **Posología.** La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol: • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal. • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** 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. -Hipercalemia (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 hipercalemia. 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 hipercalemia. 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 hipercalemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. -**Hipoparatiroidismo:** La 1-alfa-hidroxiolasa va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de una 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 hipercalemia. Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. -Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. -El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. -**Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-desidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - **Fenitoína, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - **Glucósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalemia, 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 hipercalemia, 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 hipercalemia. - **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 hipercalemia 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 hipercalemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalemia 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 hipercalemia 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 hipercalemia 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 hipercalemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalemia 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 hipercalemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **4.9 Sobredosis.** **Síntomas:** La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalemia, hipercalciuria, 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, hipotensión (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retraso del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodilisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalemia 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<sup>®</sup> 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  
colecalfiferol<sup>1</sup>



Más rápido y 3-6  
veces más potente<sup>2</sup>



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<sup>3\*</sup>



5 o 10 cápsulas blandas

Apto para  
diabéticos

Apto para  
celiacos

Sin  
lactosa

Fácil  
deglución

#Para conseguir un incremento rápido de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D. \*Según ficha técnica de Hidroferol<sup>®</sup> frente a otros compuestos con colecalciferol 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. Nomenclátor de Facturación de Febrero-2018. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclator.do>. Acceso: 02/2018.

**FAES FARMA**