

Dra. María Cortés Berdonces

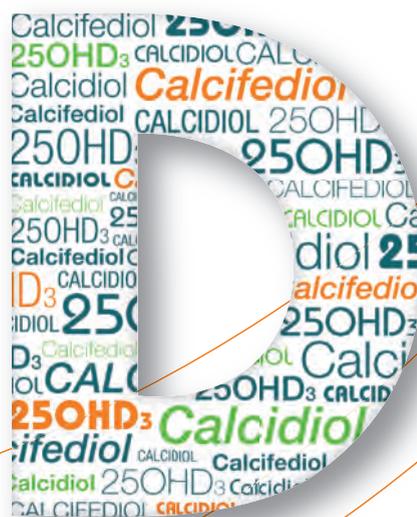
Endocrinología y Nutrición
Hospital Quirónsalud Ruber Juan Bravo. Madrid



Recomendaciones en la práctica clínica

Déficit de VITAMINA D

en Endocrinología



Coordinador

Dr. Esteban Jódar Gimeno

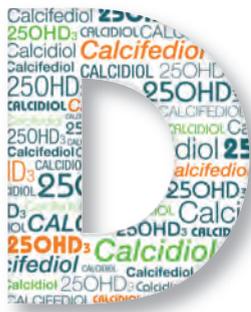


2018 • MEDICAL & MARKETING COMMUNICATIONS
C/ Riaño, 1. 7º C • 28042 Madrid

DEPÓSITO LEGAL: M-2920-2018 • ISBN: 978-84-697-9122-6

Publicación financiada por FAES FARMA • Fecha de elaboración del material. Enero 2018

Queda rigurosamente prohibida, sin previa autorización por escrito de los editores,
la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento.



Déficit de VITAMINA D

en Endocrinología

Dra. María Cortés Berdonces¹

Dr. Esteban Jodar Gimeno¹⁻³

Endocrinología y Nutrición

¹Hospital Quirónsalud Ruber Juan Bravo. Madrid

²Hospital Quirónsalud San José. Madrid

³Hospital Universitario Quirónsalud Madrid

PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D EN PACIENTES ENDOCRINOS (OBESIDAD Y DIABETES)

Existen amplias variaciones en la prevalencia del déficit de vitamina D poblacional publicada en distintos estudios consecuencia de puntos de corte variables para definir este déficit, la población seleccionada para estudio y los distintos países donde se ha analizado, pudiendo encontrar en la literatura prevalencias del déficit de vitamina D en población general entre el 2 % y el 90 %.

Se ha descrito, en una revisión sistemática, que hasta un 37 % de la población tiene valores por debajo de 20 ng/ml, existiendo una amplia variabilidad en función de la zona geográfica⁽¹⁾.

En cuanto a pacientes endocrinos se refiere, si atendemos a la obesidad podemos ver **una mayor prevalencia del déficit de vitamina D en obesos que en pacientes con normopeso**. Se ha observado una asociación inversa entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D₃ (25OHD₃) y el índice de masa corporal (IMC)⁽²⁾.

En un metaanálisis con estudios de diferentes poblaciones y grupos de edades, se observó una prevalencia del déficit de vitamina D un 35 % mayor en sujetos obesos comparados con los de normopeso y un 24 % mayor que en sujetos con sobrepeso. Este déficit de vitamina D se asociaba a obesidad independientemente de la edad, latitud o índice de desarrollo humano de la zona geográfica estudiada⁽³⁾.

En estudios solo de población española también se ha visto un mayor déficit de vitamina D en pacientes con obesidad mórbida, llegando a ser la prevalencia de déficit en estos pacientes del 80 % frente al 41 % de los pacientes sin obesidad⁽⁴⁾.

En población española menor de 15 años se ha demostrado también esta misma correlación negativa, donde la prevalencia de hipovitaminosis D era significativamente mayor en los grupos de obesidad severa (81,1 %) y obesidad (68,2 %) que en niños con sobrepeso (55 %) o normopeso (58,1 %)⁽⁵⁾.

En cuanto a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), múltiples estudios han analizado la relación entre el déficit de vitamina D y la prevalencia de DM2, así como el riesgo de desarrollar DM2. En una revisión sistemática publicada en 2017, **el riesgo relativo para la DM2 en sujetos con niveles suficientes de vitamina D (20-30 ng/ml 25OHD₃) fue de 0,77 (IC 95 % 0,72-0,82) comparado con los que presentaban niveles más bajos de vitamina D⁽⁶⁾**. Concordante con estos resultados, otros estudios y metaanálisis como el de Parker *et al.*⁽⁷⁾ encuentran la misma correlación.

La hipertensión, la dislipemia, la obesidad central y las alteraciones glucémicas son factores de riesgo cardiovascular conocidos y el síndrome metabólico representa la agrupación de estos factores de riesgo. En el contexto de sospecha de mayor riesgo cardiovascular en pacientes con déficit de vitamina D, el síndrome metabólico ha sido objeto de numerosos estudios a fin de aclarar si presenta alguna relación con este déficit.

Se han asociado niveles más altos de vitamina D con una reducción del 51 % del riesgo de desarrollar síndrome metabólico⁽⁷⁾.

En un estudio en 4.727 jóvenes con seguimiento durante 20 años se analizó la incidencia de síndrome metabólico (criterios ATP III) y la prevalencia de sus componentes, incluyendo obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperglucemia, HDL bajo y concentraciones altas de triglicéridos. La prevalencia de los componentes del síndrome metabólico fue descendiendo significativamente a lo largo de los quintiles de ingesta de vitamina D. Hubo una asociación inversa entre la ingesta dietética o por suplementos de vitamina D y el riesgo de desarrollar síndrome metabólico a los 20 años⁽⁸⁾.

Otros estudios poblacionales muestran una relación inversa entre las concentraciones de vitamina D y la presión arterial, así como la incidencia de hipertensión. En el metaanálisis de Burgaz *et al.*⁽⁹⁾ el riesgo de desarrollar hipertensión arterial fue de 0,73 (IC 95 % 0,63 a 0,84) para los niveles más altos de vitamina D con respecto a los más bajos, y en el de Pittas *et al.*⁽¹⁰⁾ de 1,76 (IC 95 % 1,27-2,44) para los sujetos con déficit de vitamina D.

PAPEL DE LA VITAMINA D COMO HORMONA, REGULANDO EL METABOLISMO DEL CALCIO Y FÓSFORO, Y EN LA DIABETES MELLITUS, SÍNDROME METABÓLICO Y OBESIDAD

La vitamina D forma parte de un sistema hormonal complejo, por lo que sería más correcto denominarla hormona D, aunque tradicionalmente se la denomina como vitamina y esto no ha cambiado. Presenta una estructura parecida a las hormonas esteroideas y actúa en más de 36 tipos de células distintas que poseen receptor de vitamina D (VDR)⁽¹¹⁾ (TABLA 1).

La mayor parte de la vitamina D la obtenemos a través de la exposición solar; la exposición a rayos ultravioleta solares hace que se sintetice vitamina D₃ a partir de 7-dehidrocolesterol (FIGURA 1). Solo un pequeño porcentaje proviene de la dieta. La vitamina D₃ debe metabolizarse a 25OHD₃ en el hígado y luego a 1-25 dihidroxivitamina D₃ [1-25(OH)₂D₃] y 24R,25-dihidroxivitamina D₃ [24R,25(OH)₂D₃] o ambas en el riñón (funcionando como una glándula endocrina). Posteriormente se produce un transporte de estos metabolitos dihidroxilados hasta los órganos diana distales. Finalmente, 1-25(OH)₂D₃ se une a un receptor nuclear, receptor de membrana plasmática o ambos en el órgano diana y esto genera una respuesta biológica. La proteína de unión a vitamina D es la responsable de transportar la vitamina D₃ y sus metabolitos a los distintos órganos diana.

La 25OHD₃ es la mayor forma de vitamina D circulante en la sangre y su determinación refleja el estatus de vitamina D de cada individuo. La regulación más importante de todo este sistema endocrino ocurre por el estricto control de la concentración de 1-25(OH)₂D₃, regulada en función de las concentraciones séricas de calcio y fósforo, los propios niveles de 1-25(OH)₂D₃, la hormona paratiroidea (PTH) y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23)⁽¹¹⁾.

Tabla 1 Tejidos que expresan VDR para 1-25-dihidroxivitamina D₃⁽¹¹⁾

Adiposo	Músculo embrionario
Adrenal	Músculo liso
Óseo	Osteoblastos
Médula ósea	Ovario
Cerebral	Células pancreáticas
Mama	Paratiroides
Células cancerosas	Parótida
Cartilago	Hipófisis
Colon	Placenta
Próstata	Epidídimo
Retina	Piel
Folículo piloso	Intestino
Estómago	Riñón
Testículos	Hígado
Timo	Pulmón
Tiroides	Linfocitos
Útero	Músculo cardiaco

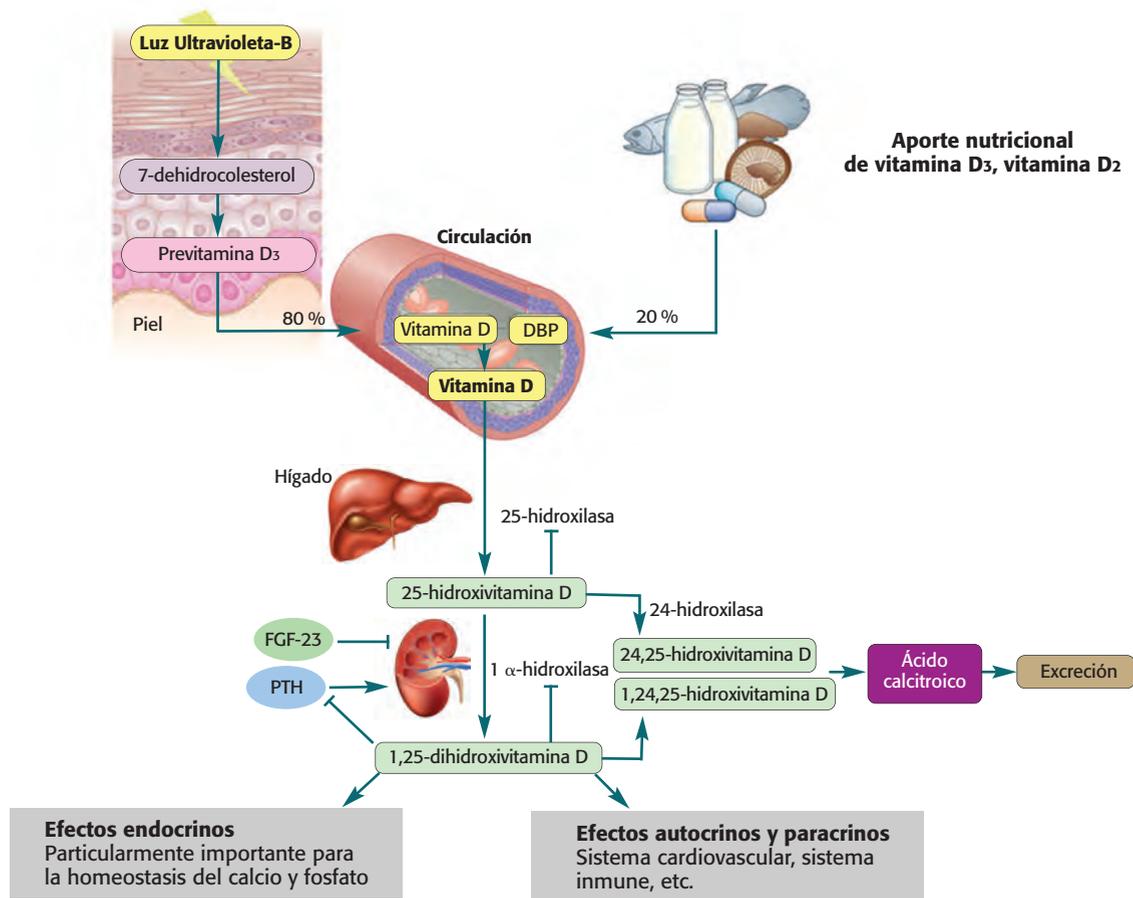
Las funciones fundamentales de la 1-25(OH)₂D₃ son sobre el metabolismo del calcio-fósforo y a nivel óseo, y la consecuencia más obvia del déficit de vitamina D es el raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos. La 1-25(OH)₂D₃ aumenta la absorción del calcio y fósforo a nivel intestinal, de forma directa en el intestino y de forma indirecta mediante la regulación de los niveles de PTH, produciendo sobre esta un efecto negativo.

La PTH incrementa la reabsorción tubular de calcio y disminuye la reabsorción renal de fósforo. Por otro lado, la PTH estimula la producción de 1-25(OH)₂D₃, regulando así también la homeostasis del calcio y fósforo⁽¹¹⁾.

El déficit de vitamina D causa niveles bajos de calcio que son detectados por el receptor sensible al calcio (CaSR) en las glándulas paratiroides, esto hace aumentar la secreción de PTH, la cual consigue mantener estables los niveles de calcio, aumentando la liberación desde el hueso e incrementando su reabsorción a nivel renal; **niveles elevados de PTH son, por tanto, un marcador de déficit de vitamina D.** A nivel óseo actúa inhibiendo la formación de osteoclastos para la resorción ósea y regulando el remodelado óseo.

En base a los múltiples tejidos sobre los que tiene potencial de acción (tejidos con receptor de vitamina D, VDR), se han descrito muchos otros efectos de la vitamina D conocidos como efectos extraóseos.

El déficit de vitamina D se ha relacionado por tanto con alteraciones no solo del metabolismo del calcio, sino también con algunos cánceres, DM2, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico y enfermedades infecciosas y autoinmunes⁽¹²⁾,

Figura 1 Metabolismo de la vitamina D⁽²⁰⁾

ya que la unión de la vitamina D a su receptor específico regula la transcripción de unos 200 genes implicados en los procesos de crecimiento y maduración celular, inhibición del eje renina-angiotensina y angiogénesis, secreción de insulina y sensibilidad a la misma (FIGURA 2).

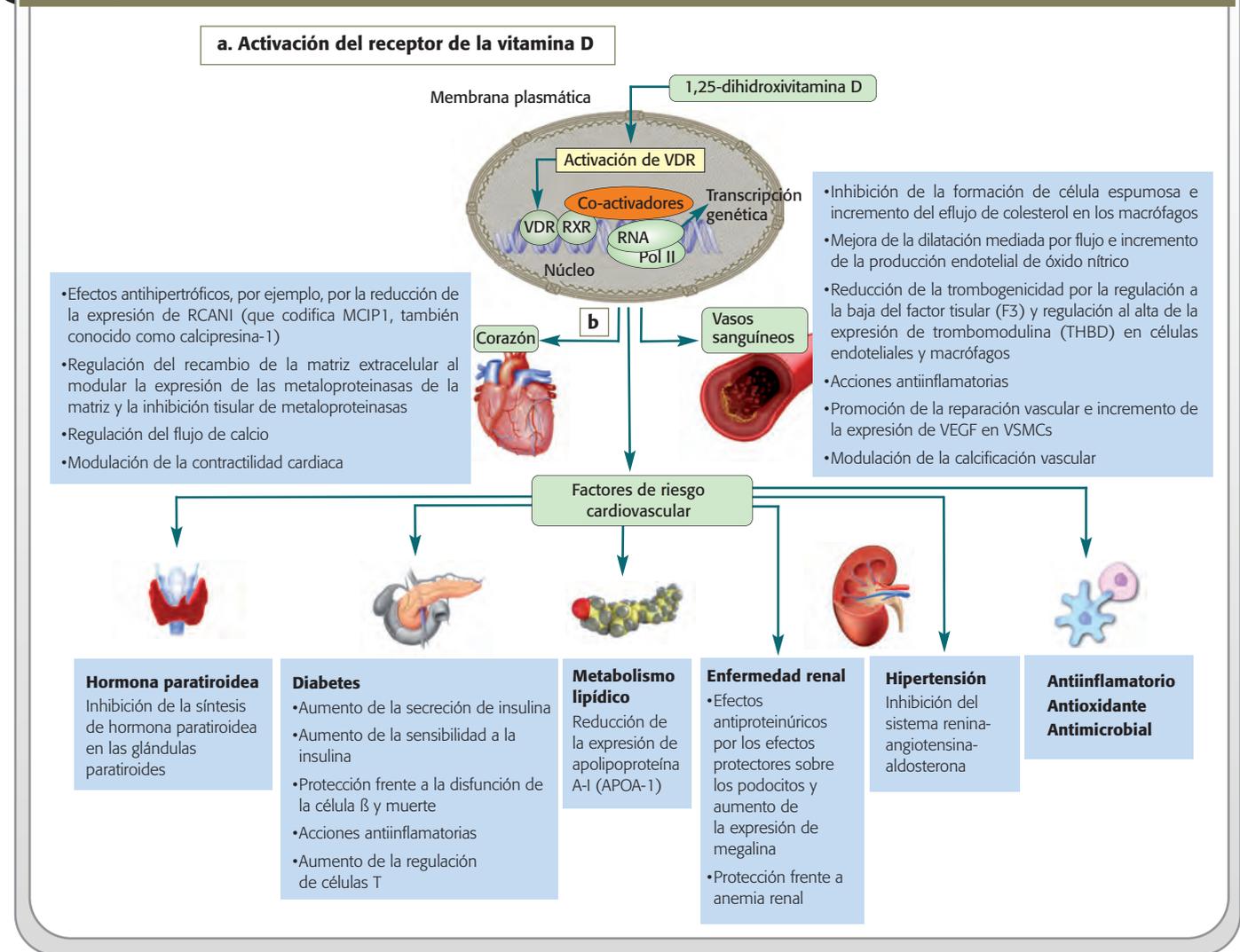
El VDR está expresado en las células beta pancreáticas, y se ha visto que la **vitamina D estimula la secreción de insulina y disminuye la resistencia a la misma**⁽¹³⁻¹⁵⁾, lo que justificaría la correlación negativa encontrada entre los niveles de vitamina D y la incidencia de DM2.

Por otro lado, también se ha observado una relación entre los niveles de vitamina D y la obesidad, siendo los **niveles de vitamina D menores en los pacientes obesos**, como se ha comentado con anterioridad. Se plantea la duda de en qué sentido se establece esta asociación, si es la obesidad, la que produce un déficit de vitamina D (por el almacenamiento de la vitamina D en la grasa corporal), si es el déficit de vitamina D el que influye en el desarrollo de obesidad, o ambos. Existen receptores de vitamina D y 1 α -hidroxilasa en el tejido adiposo, de forma que los preadipocitos y adipocitos diferenciados responden a 1-25(OH)₂D₃ aumentando la adipogénesis y regulando el crecimiento y remodelación del tejido adiposo⁽¹⁶⁾.

En el marco del síndrome metabólico, ya hemos comentado cómo puede influir la vitamina D en el desarrollo de diabetes y obesidad, y también se ha estudiado cómo actúa en el desarrollo de hipertensión arterial y dislipemia. Se ha visto que niveles suficientes de 1-25(OH)₂D₃ pueden suprimir la síntesis de renina en las células del túbulo renal, regulando el eje renina-angiotensina. **La vitamina D reduce las concentraciones de PTH, que participa en la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.** Por otro lado, actúa sobre el VDR produciendo un efecto directo sobre la presión arterial, al inhibir la inflamación vascular y la disfunción endotelial y actuar sobre la proliferación de las células musculares vasculares⁽¹⁷⁾.

En cuanto a su acción sobre los lípidos, su efecto es algo más controvertido. Se han descrito efectos fundamentalmente indirectos, el descenso en las concentraciones de PTH tiene un efecto lipolítico en modelos *in vitro*⁽¹⁸⁾; el aumento de la calcemia puede reducir la formación hepática de triglicéridos⁽¹⁹⁾; la disminución de la resistencia a insulina de la que ya hemos hablado, ejerce también una acción sobre la concentración de lípidos, reduciéndolos. También se ha descrito un efecto directo mediante la activación de VDR, la cual suprime la expresión de apolipoproteína A-1 (APOA-1), que es el mayor constituyente del HDL⁽²⁰⁾.

Figura 2 Acciones extraóseas de la vitamina D⁽²⁰⁾



RECOMENDACIONES

Diferentes sociedades científicas han emitido sus recomendaciones en cuanto a la ingesta de vitamina D para mantener la salud ósea y la suplementación de vitamina D para conseguir niveles de 25OHD₃ mayores de 30 ng/ml que obtengan beneficios óseos.

En la **TABLA 2** se resumen las recomendaciones de la *Endocrine Society* (Comité para pacientes en riesgo de deficiencia de vitamina D) y del *Institute of Medicine* (IOM)⁽²¹⁾. En España, el grupo de Metabolismo Óseo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición recomienda el aporte de vitamina D de 800-1000 UI/día en personas mayores de 65 años y en personas institucionalizadas para mejorar la salud ósea y reducir el riesgo de fractura no vertebral; y sugieren un **aporte de vitamina D de al menos 800 UI/día en adultos mayores de 50 años junto a una adecuada ingesta de calcio para mejorar la salud ósea y reducir el riesgo de fractura**⁽²²⁾.

En lo referente a beneficios óseos, tampoco debemos olvidar que los pacientes con DM2 presentan un mayor riesgo de fractura que sus similares sin diabetes⁽²³⁾, lo que unido a la relación con el déficit de vitamina D hace que sea un colectivo en el que es importante prestar atención a los niveles de vitamina D.

Las personas con obesidad (IMC >30 kg/m²) son un grupo en el que está recomendado el despistaje de déficit de vitamina D por su mayor prevalencia y la suplementación del déficit o insuficiencia para mejorar la salud ósea, así como aportar de dos a tres veces más vitamina D que la recomendada en su grupo de edad para satisfacer los requerimientos⁽²¹⁾.

En cuanto a la suplementación con vitamina D para conseguir beneficios extraóseos, es decir, disminuir la incidencia de DM2, obesidad y síndrome metabólico y mejorar la progresión de la diabetes, no hay evidencia científica suficiente para hacerlo de forma sistemática y no está recomendado por las distintas sociedades^(21,22).

Los suplementos de vitamina D no han demostrado reducir la incidencia de diabetes en los distintos estudios ni modificar las cifras de glucemia^(10,24). Tampoco han demostrado claramente reducir el índice de masa corporal u otros parámetros de adiposidad en ausencia de restricción calórica⁽²⁵⁾. Muchos de los estudios realizados incluyen un bajo número

de pacientes o utilizan unas dosis bajas de vitamina D, lo que puede explicar que no se haya conseguido demostrar de forma clara a día de hoy el efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D, aunque sí existan evidencias de la asociación de estas enfermedades endocrinas con el déficit de vitamina D.

Tabla 2 Ingesta recomendada de vitamina D por la IOM y por el comité de recomendaciones de la *Endocrine Society*⁽²¹⁾

Etapa de vida	Recomendaciones IOM				Recomendaciones <i>Endocrine Society</i>	
	Ingesta adecuada	Requerimiento medio estimado	Cantidad diaria recomendada	Límite tolerable	Requerimiento diario	Límite tolerable
Infantil						
0 a 6 meses	400 UI (10 µg)			1.000 UI (25 mg)	400-1.000 UI	2.000 UI
6 a 12 meses	400 UI (10 µg)			1.500 UI (38 µg)	400-1.000 UI	2.000 UI
Niños						
1-3 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	2.500 UI (63 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
4-8 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	3.000 UI (75 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
Hombres						
9-13 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
51-70 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
>70 años		400 UI (10 µg)	800 UI (20 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
Mujeres						
9-13 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
51-70 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
>70 años		400 UI (10 µg)	800 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
Embarazo						
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
Lactancia^a						
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI

IOM: Institute of Medicine

^aRequerimiento de la madre: 4.000-6.000 UI/día (ingesta de la madre para el requerimiento del infante si el infante no recibe 400 UI/día).

PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años de edad que acude a consulta de Endocrinología por obesidad y DM2.

Antecedentes personales

- Diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada con 58 años de edad. Sin complicaciones crónicas asociadas.
- Hipercolesterolemia.
- Obesidad grado 2 con IMC de 36 kg/m².

Antecedentes familiares

- Madre y abuelo materno con DM2.
- Madre con osteoporosis y fractura de cadera con 82 años de edad.
- Sin otros antecedentes de interés.

Tratamiento habitual

- Metformina 850 mg cada 12 horas.
- Atorvastatina 10 mg, 1 comprimido al día.

Anamnesis

Paciente que acude a consulta de Endocrinología para control de peso y de sus patologías metabólicas. Refiere cierto cansancio diario en sus actividades habituales.

- Vida sedentaria.
- Intenta cumplir las recomendaciones dietéticas aportadas por su médico de Atención Primaria, aunque sin mucho éxito, realiza un consumo bajo de lácteos, consumo de un yogur al día, no todos los días.
- Peso máximo el actual.
- No presenta clínica sugerente de claudicación intermitente ni de neuropatía diabética.
- Último fondo de ojo hace 4 meses sin datos de retinopatía diabética.

Exploración física

- Exploración sensitiva y vibratoria de ambos pies sin alteraciones.
- Presión arterial 131/82 mmHg.
- Peso 94,3 kg, talla 1,61 m. IMC 36,3 kg/m².
- Sin otros datos destacables.

Pruebas complementarias aportadas por la paciente

- **Analítica:** glucemia 101 mg/dl, HbA1c 6,8 %, creatinina 0,9 mg/dl, LDL 93 mg/dl, HDL 47 mg/dl, triglicéridos 108 mg/dl. Calcio 8,9 mg/dl, fósforo 2,6 mg/dl, albúmina 4,5 mg/dl. TSH 2,3 mUI/L.

Pruebas complementarias solicitadas para completar estudio

- **Analítica:** calcio 8,6 mg/dl, albúmina 4 mg/dl, fósforo 2,9 mg/dl, 25OHD₃ 9 ng/ml, PTH 107 pg/ml. Albúmina/creatinina 11 mg/g. Hemograma sin alteraciones.
- **Densitometría ósea:** TS lumbar -2,1, TS cuello femoral -1,9.
- **Radiografía lateral de columna** sin indicios de fractura vertebral.

Diagnóstico y tratamiento

Además de los previos y de comprobar que presenta un adecuado control de su diabetes e hipercolesterolemia, se detecta un déficit severo de vitamina D con hiperparatiroidismo secundario.

Se trata de una persona con riesgo de presentar déficit por su obesidad y con riesgo elevado de fractura por su diabetes, hábitos dietéticos, sedentarismo y antecedentes familiares.

Se le proporciona consejo dietético para aumentar la ingesta de calcio. Debido a su obesidad, y siguiendo las recomendaciones de la *Endocrine Society*, debemos recomendar una dosis de vitamina D 2-3 veces mayor de la habitual en personas de su edad y sexo para cubrir sus requerimientos. Además, hay que tener en cuenta que presenta un déficit severo que hay que revertir, por lo que se decide utilizar suplementos para alcanzar los niveles adecuados. Como opciones de tratamiento disponemos de vitamina D₃ y 25OHD₃ (calcifediol).

Algunas sociedades no incluyen en sus recomendaciones la suplementación con 25OHD₃, ya que no está disponible en todas las áreas geográficas, sí está disponible en España e incluido en las recomendaciones de sociedades españolas. Se debe tener en cuenta que la vitamina D₃ y la 25OHD₃ no son equipotentes; la 25OHD₃ es de 3 a 6 veces más potente para elevar las concentraciones séricas de 25OHD₃ que la vitamina D₃.

Se inicia tratamiento con calcifediol 16.000 UI cada 15 días, realizando un control a los tres meses para comprobar y ajustar la dosis a una de mantenimiento.

El caso que nos ocupa es realmente habitual en cualquier consulta de atención especializada o primaria en la que se tenga acceso a ciertas determinaciones analíticas y pruebas de laboratorio.

La insuficiencia en vitamina D es muy habitual en casi cualquier segmento de edad, e incluso en población aparentemente sana. La obesidad, como se ha revisado en el capítulo actual, es un factor de riesgo para la presencia de insuficiencia en vitamina D, y no es raro que las personas obesas precisen dosis mayores de vitamina D para corregir el déficit y como tratamiento de mantenimiento.

Aunque no debemos considerar que la vitamina D sea un tratamiento adecuado ni eficaz para la osteopenia, la osteoporosis, la diabetes o los componentes del síndrome metabólico, no es menos cierto que consistentemente se han reportado asociaciones entre el déficit o insuficiencia en vitamina D y una aparición mayor de la esperada de esas y otras muchas enfermedades.

Por lo tanto, el tratamiento de la insuficiencia en vitamina D tendrá, indiscutiblemente, un efecto beneficioso para corregir el hiperparatiroidismo secundario que presenta la paciente de nuestro caso y, por lo tanto, sobre la masa ósea y su riesgo futuro de fracturas, que también deberíamos esperar que mejore. Además, no deberíamos descartar otros efectos positivos sobre su control metabólico, aunque los datos de la eficacia de los suplementos de vitamina D en estas patologías son mucho menos abundantes.

Dr. Esteban Jódar Gimeno

Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica.
Profesor Titular de Endocrinología
Hospital Universitario Quirónsalud Madrid.
Universidad Europea de Madrid

Bibliografía

- (1). Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014;111(01):23-45.
- (2). Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-3.
- (3). Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis: Obesity and vitamin D. *Obes Rev*. 2015;16(4):341-9.
- (4). Herranz Antolín S, García Martínez M del C, Álvarez De Frutos V. Concentraciones deficientes de vitamina D en pacientes con obesidad mórbida. Estudio de caso-control. *Endocrinol Nutr*. 2010;57(6):256-61.
- (5). Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes*. 2017;7(3):e248.
- (6). Ekmekcioglu C, Haluza D, Kundi M. 25-Hydroxyvitamin D Status and Risk for Colorectal Cancer and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(2):127.
- (7). Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala N-B, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010;65(3):225-36.
- (8). Fung GJ, Steffen LM, Zhou X, Harnack L, Tang W, Lutsey PL, et al. Vitamin D intake is inversely related to risk of developing metabolic syndrome in African American and white men and women over 20 y: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(1):24-9.
- (9). Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2011;29(4):636-45.
- (10). Pittas AG. Systematic Review: Vitamin D and Cardiometabolic Outcomes. *Ann Intern Med*. 2010;152(5):307.
- (11). Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):491S-499S.
- (12). Wacker M, Holick M. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111-48.
- (13). Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):820-5.
- (14). Lind L, Hänni A, Lithell H, Hvarfner A, Sörensen OH, Ljunghall S. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens*. 1995;8(9):894-901.
- (15). Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia*. 1995;38(10):1239-45.
- (16). Nimitphong H, Holick MF, Fried SK, Lee M-J. 25-Hydroxyvitamin D3 and 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Promote the Differentiation of Human Subcutaneous Preadipocytes. Makishima M, editor. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e52171.
- (17). Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Regulation of the Renin-Angiotensin System in Humans. *Hypertension*. 2010;55(5):1283-8.
- (18). Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2000;14(9):1132-8.
- (19). Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Gotting C, Kuhn J, Kleesiek K, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1321-7.
- (20). Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
- (21). Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64:7-14.
- (22). Reyes-García R, García-Martín A, Varsavsky M, Rozas-Moreno P, Cortés-Berdonces M, Luque-Fernández I, et al. Actualización de las recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades endocrinas y nutricionales. Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la SEEN. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(5):e47-56.
- (23). Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2012;33(3):456-92.
- (24). Pathak K, Soares MJ, Calton EK, Zhao Y, Hallett J. Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: Vitamin D supplementation and obesity. *Obes Rev*. 2014;15(6):528-37.
- (25). Pilz S, Verheyen N, Gröbler MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(7):404-17.

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 4,99 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.** Vía oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. - Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalcemia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). - Litiasis cálcica. - Hiperparatiroidismo 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-hidroxiplasa 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 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 4,99 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. - Glucosídeos cardíacos: El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. - Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - Parafina y aceite mineral: Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - Diuréticos tiazídicos: La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. - Algunos antibióticos, como la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol, pueden aumentar la absorción de calcio. - Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio: Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - Verapamilo: Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosos, por antagonismo de sus acciones. - Vitamina D: Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - Suplementos de calcio: Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - Corticosteroides: contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas durante el embarazo. Lactancia. El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalcemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos 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 poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificar.mec.es. **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos 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, 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 hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. **Mecanismo de acción.** La vitamina D tiene dos formas principales: D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalciferol). La vitamina D₃ se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D₃ debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxiplasa; 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 períodos prolongados. La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que la dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar a lo largo del tratamiento. **Eliminación.** El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Tríglicéridos 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 blister de Al-Al o en blister de PVC/PVDC-Al. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia). **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 Euros (PVP IVA).

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

NUEVA y ÚNICA
presentación de
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

Calcifediol 250
250HD₃ CALCIDIOL CALCIDIOL
Calcifediol Calcifediol
Calcifediol CALCIDIOL 250HD₃
250HD₃ 250HD₃
CALCIDIOL Ca
Calcifediol CALCIFEDIOL
250HD₃ 25
CALCIDIOL Ca
diol 25
alcifediol
250HD₃ CALCIDIOL
Calcifediol
CALCIDIOL
Calcifediol
250HD₃ 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)



HIDRO11870002718

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