

PERFILES de
• PACIENTES •
HIDROFEROL



CASO

2

**MUJER ANCIANA
CON FRACTURA
DE CADERA**

Déficit de vitamina D

*Dra. Marta Larrosa
Reumatóloga*

Parc Taulí Hospital Universitari. Sabadell, Barcelona

Contenido simulado con fines docentes

DÉFICIT DE VITAMINA D

MUJER DE 85 AÑOS,

FRÁGIL, CON SEVERA FRACTURA DE CADERA Y DEFICIENCIA DE VITAMINA D, CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO



Antecedentes personales

- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus II de 15 años de evolución.
- Insuficiencia cardíaca con ingresos repetidos a lo largo de los últimos 10 años.
- Capacidad funcional muy limitada.
- Requiere ayuda para las actividades de la vida diaria.
- Prácticamente recluida en el hogar.

Anamnesis

- Es trasladada al Servicio de Urgencias tras caída en su domicilio desde su propia altura.

Pruebas complementarias



RADIOLOGÍA:

fractura de cadera a nivel del trocánter grado IV de Kyle.



ANALÍTICA: Hemograma y parámetros bioquímicos

(incluyendo calcio y fósforo) dentro de la normalidad, excepto los parámetros que aparecen en la tabla.



PERFILES de PACIENTES HIDROFEROL

*Radiografía de cadera derecha
con fractura intertrocanterea Kyle III*



Parámetros de laboratorio

Hemograma

Hemoglobina	11,8 g/dl
-------------	-----------

Bioquímica

Glucosa	198mg/dl
---------	----------

25(OH) D3	25(OH) D3
-----------	-----------

PTH	110 pg/ml (10–65 pg/ml)
-----	-------------------------

PTH: hormona paratiroidea;
25(OH) D3: 25-hidroxivitamina D3.

CASO CLÍNICO DISCUSIÓN

La paciente descrita presenta una fractura de cadera tras una caída con un traumatismo de bajo impacto. Entre las **fracturas osteoporóticas** ésta es la que comporta **mayor morbilidad y mortalidad**, además de unos elevados costes socioeconómicos.

La **osteoporosis senil** es secundaria a varios mecanismos, entre los cuales destacan los relacionados con el **calcio y la vitamina D**.

Las personas de edad avanzada tienen habitualmente un aporte bajo de calcio y presentan con frecuencia hipovitaminosis D, como el caso problema. Esta situación comporta un **balance de calcio negativo, que se compensa con un hiperparatiroidismo secundario, causante de un aumento del recambio óseo, y aparición gradual de osteoporosis**. Entre los ancianos que presentan fractura de cadera la hipovitaminosis D se ha mostrado muy prevalente (en más del 65% de casos) y principalmente entre los individuos con poca exposición solar, mal estado nutricional y baja capacidad funcional¹, variables entre las cuales dos de ellas se describen en nuestra paciente.

CASO CLÍNICO DISCUSIÓN

...esta situación comporta un **balance de calcio negativo, que se compensa con un hiperparatiroidismo secundario, causante de un aumento del recambio óseo, y aparición gradual de osteoporosis...**

La fractura de cadera no es una condición homogénea pues se consideran básicamente **dos principales tipos de fractura según la región anatómica comprometida:** fracturas del cuello femoral (fracturas intracapsulares) y fracturas de la región intertrocánterea (fracturas extracapsulares) con características y tratamientos quirúrgicos diferentes.

CLASIFICACIÓN DE LAS FRACTURAS DE CADERA

1. Clasificación de Garden para las fracturas de cuello femoral

- Tipo I** Fractura incompleta o impactada, que conserva la estructura de la parte inferior del cuello femoral.
- Tipo II** Fractura completa sin desplazamiento de los fragmentos.
- Tipo III** Fractura completa con desplazamiento parcial de los fragmentos óseos.
- Tipo IV** Fractura completa con total desplazamiento de los fragmentos óseos.



Tipo I



Tipo II



Tipo III



Tipo IV

2. Clasificación de Kyle para las fracturas intertrocántereas

- Kyle I** Trazo de fractura único en la región del trocánter sin desplazamiento de los dos fragmentos.
- Kyle II** Fractura estable con desplazamiento en varo del fragmento proximal y mínima fragmentación.
- Kyle III** Fractura inestable con desplazamiento en varo del fragmento proximal.
- Kyle IV** Similar a Kyle III, pero con extensión de la fractura a la región subtrocantérea.



Kyle I



Kyle II



Kyle III



Kyle IV

La presentación clínica de la fractura de cadera ha evolucionado gradualmente en las recientes décadas, con **aumento de la edad media de los individuos, aumento de la proporción de fracturas extracapsulares** y también de la **mortalidad** de los pacientes.

En nuestro medio las fracturas de la región trocánterea son **las más prevalentes**² y se dan en **pacientes de mayor edad**, pero con características semejantes a los pacientes con fracturas de cuello femoral (estado nutricional, comorbilidades, capacidad funcional previa o reserva de vitamina D)³.

Es importante considerar la severidad de la fractura de cadera pues los pacientes con fractura de mayor severidad (mayor fragmentación ósea y mayor desplazamiento) presentan lógicamente **peor capacidad funcional** a los 6 meses de la fractura y también mayor mortalidad⁴.

...se ha demostrado que, entre los pacientes **con fracturas más graves**, tanto de cuello femoral como intertrocántereas (Garden III–IV y Kyle III–IV), **es más frecuente y severo el déficit de vitamina D.**

Así la **deficiencia de vitamina D** se observa en el **74% de casos con fractura severa y en el 57% de las menos graves, y además el déficit de vitamina D es más pronunciado, con menores niveles séricos de 25OHD3, entre los pacientes con fracturas de mayor severidad que entre los pacientes con fractura de menor severidad.** En cifras esto representa que por cada disminución en 1 ng/ml de los niveles séricos de 25OHD3, el riesgo de presentar una fractura severa de cadera incrementa un 2%. De hecho, los pacientes con hipovitaminosis D tienen un 47% mayor de riesgo de presentar una fractura severa de cadera que los pacientes con niveles normales de vitamina D³.

A pesar de que la fractura de cadera es la más grave entre las fracturas osteoporóticas no es infrecuente que ésta sea la **fractura de presentación inicial de la osteoporosis**, así menos del 50% de pacientes refiere haber presentado alguna fractura previa³. Ello de todas formas no justifica que el diagnóstico de osteoporosis se realice en pocas ocasiones antes del evento fractura de cadera (en el 15% de pacientes en alguna serie de nuestro país) a pesar de ser pacientes ancianos con evidentes, y en ocasiones múltiples, factores de riesgo para la osteoporosis (edad, escasa exposición solar, inmovilidad, fracturas previas, enfermedades o fármacos facilitadores, etc.) y en esta línea también es alarmante que pocos pacientes hayan realizado tratamiento para la osteoporosis previamente a la fractura de cadera. En una serie de nuestro país (casos de 2003-2004) solo el 10% había recibido tratamiento durante los 6 meses previos a la fractura siendo en el 9% de ellos suplementos de calcio, en el 4% vitamina D y en el 1% bisfosfonatos. Lógicamente los pacientes que estaban recibiendo un aporte de vitamina D tenían niveles de 25OHD3 más elevados que los pacientes que no recibían estos suplementos³.

Aunque no se puede excluir que parte de estos pacientes hubiera recibido tratamientos para la osteoporosis en años anteriores son unas cifras muy inferiores a las esperables para colectivos de estas características; razonamiento que además no es aplicable para tratamientos que no requieren períodos de interrupción como es la vitamina D. La situación parece no haber cambiado especialmente pues el análisis de los datos administrativos de toda la población de Cataluña que presentó una fractura de cadera durante 2013, (8.847 ingresos), muestra que solo en el 10,8% de casos se había prescrito algún fármaco para la osteoporosis en el año anterior a la fractura, y sin diferencia con el resto de población de la misma edad no fracturada⁵.

En contraposición a esta situación un estudio publicado recientemente y realizado en Finlandia muestra que el 77% de pacientes que ingresan por fractura de cadera (años 2015-2016) tienen niveles de 25OHD3 normales, y el 79% está recibiendo suplementos de vitamina D, en comparación con la situación de 12 años antes (2003-2004) con un 22% de casos con normalidad de niveles séricos de 25OHD3 y un 24% de casos en tratamiento activo, reflejando que la suplementación de vitamina D está integrada en su práctica asistencial habitual⁶.

CASO CLÍNICO CONCLUSIÓN

- La **prevalencia de hipovitaminosis D** es alta entre los pacientes con una **fractura osteoporótica de cadera**.
- La hipovitaminosis D es especialmente prevalente entre los individuos con fractura de cadera y **poca exposición solar, mal estado nutricional y baja capacidad funcional**.
- Los pacientes son fractura de cadera que reciben **suplementos de vitamina D tienen niveles de 25OHD3 más elevados** que los que no los reciben.
- Las fracturas de cadera más graves comportan **mayor discapacidad funcional y mayor mortalidad**.
- Las fracturas osteoporóticas de cadera más graves se presentan entre los pacientes **con déficit de vitamina D**.
- En nuestro país la prescripción de los **distintos tratamientos para la osteoporosis senil es insuficiente**.

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D todos



4-5 veces más efectivo
que colecalciferol¹³



Más rápido y 3-6
veces más potente¹⁴

1. Larrosa M, Casado E, Gómez A, Moreno M, Berlanga E, Ramón J, et al. Vitamin D deficiency and related factors in patients with osteoporotic hip fracture. Med Clin (Barc). 2008 Jan 19;130(1):6-9. 2. Pueyo-Sánchez MJ, Larrosa M, Suris X, Casado E, Auleda J, Fusté J, et al. Secular trend in the incidence of hip fracture in Catalonia, Spain, 2003-2014. Age Ageing. 2017 Mar 1;46(2):324-328. 3. Larrosa M, Gomez A, Casado E, Moreno M, Vázquez I, Orellana C, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. Osteoporos Int. 2012;23:607-614. 4. Cornwall R, Gilbert MS, Koval KJ, Strauss E, Siu AL. Functional outcomes and mortality vary among different types of hip fractures: a function of patient characteristics. Clin Orthop Relat Res. 2004;425:64-71. 5. Tebé C, Espallargues M, Pons JMV, Cancio JM, Clèries M, Inzitari M, et al. La fractura de cuello femoral: evaluación del proceso de atención hospitalario. Barcelona: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018 (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). 6. Nurmi-Lüthje I, Tiihonen R, Paattiniemi EL, Naboulsi H, Pigg S, Sarkkinen H, et al. Remarkable improvement in serum 25-hydroxyvitamin levels among hip fracture patients over a 12-year period: a prospective study in South-eastern Finland. Osteoporos Int. 2018 Apr;29(4):837-845.

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. **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. -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 deberán 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 deberán 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-hidroxicálculo va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. -**Cálculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. -Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. -El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. -**Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-deshidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** -**Fenitoína, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. -**Glucósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. -Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la **colestiramina, el colestipol o el orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. -**Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. -**Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. -Algunos antibióticos, como la **penicilina, la neomicina y el cloranfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio. -**Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. -**Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción 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 progresa se puede producir anorexia. **Trastornos hepatobiliares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9. Sobre dosis. Síntomas:** La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonía (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. **Mecanismo de acción.** La vitamina D tiene dos formas principales: D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalfiferol). La vitamina D3 se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D3 debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona 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)-colecalfiferol 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-colecalfiferol 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 supraaórtica, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Período de validez.** 4 años. **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.** 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 blancas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 EUROS (PVP IVA).