

Dr. José M^a Climent Barberá

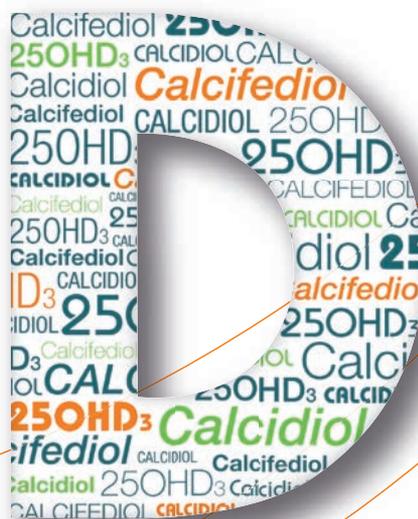
Rehabilitación
Hospital General Universitario de Alicante



Recomendaciones en la práctica clínica

Déficit de VITAMINA D

en Rehabilitación



Coordinador

Dr. Esteban Jódar Gimeno

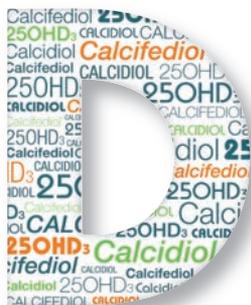


2018 • MEDICAL & MARKETING COMMUNICATIONS
C./Barbadillo 4, 1º planta - oficina 7 • 28042 Madrid

DEPÓSITO LEGAL: M-30657-2018 • ISBN: 978-84-09-04951-6

Publicación financiada por FAES FARMA • Fecha de elaboración del material. Septiembre 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 Rehabilitación



Dr. José M^e Climent Barberá

Rehabilitación

Hospital General Universitario de Alicante

INTRODUCCIÓN

La vitamina D engloba una serie de precursores y formas activas, cuya nomenclatura se resume en la **TABLA 1**. Es bien conocido el hecho de que la vitamina D₃ o colecalciferol requiere dos hidroxilaciones para alcanzar su forma activa o calcitriol. Sin embargo, la determinación plasmática que se utiliza para monitorizar los niveles de vitamina D es el calcidiol, (también denominado calcifediol). La forma activa tiene afinidad por los receptores de vitamina D (VDR), que son ubicuos en la celularidad humana. Los VDR activados tienen efecto genómico y pueden activar hasta 291 genes⁽¹⁾, por lo que sus efectos son muy amplios y van mucho más allá de los más conocidos y relacionados con el metabolismo óseo. En este aspecto, la vitamina D se comporta conceptualmente

como una hormona⁽²⁾, pero el término no ha hecho fortuna y sigue denominándose más como vitamina. El VDR manifiesta una gran variedad de efectos biológicos que incorporan a numerosos tejidos y sistemas. Induce la diferenciación terminal celular, inhibe la apoptosis, inhibe la angiogénesis y tiene un efecto pleiotrópico, produciendo efectos biológicos muy diferentes, cuya investigación es cada vez más amplia⁽³⁾.

Los estudios epidemiológicos sugieren que las proporciones de la insuficiencia de vitamina D son epidémicas. Un día tras otro, los clínicos se sorprenden al confirmar que la mayoría de sus pacientes tienen cifras bajas o muy bajas de vitamina D, en concordancia con las descripciones realizadas en nuestro medio, que sugieren que **hasta un 87 % de pacientes ancianos que viven en una residencia tiene cifras inferiores a 30 ng/ml⁽⁴⁾**.

Tabla 1 Tipos y nomenclatura de la vitamina D

Vitamina D	Nombre	Comentario
Previtamina	7-dehidrocolesterol	Precursor en la piel, se transforma por la exposición al sol
D ₃	Colecalciferol	Vitamina todavía inactiva, requiere dos hidroxilaciones, 1 hepática y 1 renal
25-OH-colecalciferol	Calcidiol o calcifediol	1 hidroxilación: es la utilizada para la determinación analítica
1-25-OH-colecalciferol	Calcitriol	2 hidroxilaciones, vitamina activa
D ₂	Ergocalciferol	Procedente de alimentos (setas shiitake)

Las publicaciones referidas a pacientes en rehabilitación destacan la gran prevalencia de estas cifras bajas de calcifediol, insuficientes (<30 ng/ml) o deficientes (<20 ng/ml). La prevalencia varía en función de la población estudiada. En centros de rehabilitación (RHB) con pacientes ingresados, se detectaron ente un 44-49,1 % de pacientes deficientes en vitamina D y un 83-84,6 % de pacientes insuficientes o deficientes^(5,6). En pacientes ambulatorios que acudían a un Servicio de RHB, se encontraron cifras de insuficiencia en una horquilla entre el 55-68 %⁽⁷⁾.

Por otro lado, y en relación con la capacidad funcional, algunos estudios han mostrado mejores resultados en pacientes admitidos y tratados en un Servicio de RHB, en función de los niveles de vitamina D. La medida de independencia funcional (FIM) se relacionó con los niveles de 25-OH-colecalciferol en sangre. Se encontró un dato muy relevante: **la ganancia de FIM fue mayor en los pacientes con suficiencia de vitamina D⁽⁸⁾**.

Aunque se hablará más adelante de las fracturas, existe un estudio que merece la pena citar aquí, ya que toma como variable de resultado el índice de Barthel (IB) que es, junto al FIM, uno de los cuestionarios más utilizados para valorar la capacidad y la función. La investigación se realizó sobre 1.350 pacientes con fractura de cadera que iban a realizar un programa de rehabilitación. Se valoró en todos ellos la vitamina D y sus niveles sanguíneos se correlacionaron con el IB. **Los pacientes con niveles más bajos de calcifediol obtuvieron peores resultados funcionales**, con los valores más bajos en el IB. El análisis multivariante reveló la influencia de varios factores: la vitamina D disminuida, el IB previo bajo, la edad más avanzada, el género masculino y el deterioro neurológico o cognitivo⁽⁹⁾.

Estos resultados globales apuntan a dos componentes que ponen en primer plano la vitamina D en las Unidades de

RHB: **la alta prevalencia de las cifras bajas de vitamina D y la importancia que tiene este complejo de sustancias D sobre la capacidad funcional humana**. Se desarrollará a partir de ahora una descripción más pormenorizada de la relación entre la vitamina D y algunos elementos clave en la RHB.

SARCOPENIA

Uno de los factores determinantes del declive que acompaña a la edad es la sarcopenia. Se define como una combinación de disminución de la masa y de la función muscular (pérdida de la fuerza o del rendimiento muscular)⁽¹⁰⁾.

La sarcopenia puede evaluarse a través de diversos métodos de imagen que miden algunos aspectos de la estructura muscular, como la resonancia magnética nuclear, la tomografía axial computarizada, la ecografía muscular o técnicas DEXA para el músculo. Igualmente se puede estudiar la fuerza muscular (presa de mano, fuerza de cuádriceps), o algunos test funcionales de marcha⁽¹¹⁾. También pueden utilizarse cuestionarios clínicos rápidos para detección poblacional. Uno de los cuestionarios más utilizado es el **SARC-F (TABLA 2)**. Existe una versión validada en español de origen mejicano⁽¹²⁾.

La sarcopenia es un fenómeno que aparece de forma natural con la edad. Las consecuciones deportivas van decayendo con el paso de los años y, hacia los 60 años, se mantienen entre el 80 y el 85 % de las adquisiciones previas en tareas de resistencia. Sin embargo, en acciones de fuerza dinámica rápida como el salto o el levantamiento de pesas, el porcentaje disminuye al 73 % y al 52 % respectivamente⁽¹³⁾.

Tabla 2

La herramienta SARC-F para la detección de la sarcopenia. Una puntuación superior a 4 sugiere sarcopenia

Componente	Ítem	Criterio= Tanteo
Fuerza	¿Cuánta dificultad tiene para levantar y llevar un peso de 5 kg?	Ninguna= 0 Un poco= 1 Mucha o no puedo= 2
Marcha asistida	¿Cuánta dificultad tiene para atravesar una habitación?	Ninguna= 0 Un poco= 1 Mucha, uso de bastones o no puedo= 2
Levantarse de una silla	¿Cuánta dificultad tiene para levantarse de una silla o de la cama?	Ninguna= 0 Un poco= 1 Mucha, o incapaz sin ayuda = 2
Subir escaleras	¿Cuánta dificultad tiene para subir 10 escalones?	Ninguna=0 Un poco=1 Mucha, o no puedo=2
Caídas	¿Cuántas veces se ha caído durante el último año?	Ninguna=0 1-3=1 4 o más=2

Adaptado de Morley, 2017

El papel de las hormonas en la generación de la sarcopenia ha sido destacado, especialmente en el caso de la testosterona y la hormona del crecimiento. Nuestro interés se centra en la vitamina D cuyas fuentes se ven mermadas con el envejecimiento de forma global, por una disminución de la exposición solar, una pérdida de la capacidad de la piel para transformar el colecalfiferol, y una disminución de la absorción intestinal⁽¹⁴⁾. En este contexto se ha descrito la relación entre el déficit de vitamina D y la sarcopenia, como un factor más en su patogénesis multicausal. En un estudio realizado en Corea se encontró que el riesgo de tener sarcopenia en mujeres se incrementaba en 1,46 veces con niveles plasmáticos de calcifediol por debajo de 10 ng/ml⁽¹⁵⁾. En varones, otros autores sí han descrito que los hombres con cifras altas, >68 ng/ml, mostraban 2,54 veces menos riesgo de sarcopenia que los hombres con cifras <40 ng/ml⁽¹⁶⁾.

Los estudios realizados se han enfocado desde este punto de vista multifactorial. El tratamiento multimodal de la sarcopenia consigue con mayor facilidad aumentos de la fuerza que de la masa muscular. De hecho, **la combinación de ejercicios de resistencia y vitamina D aumenta la fuerza muscular de las personas mayores**⁽¹⁷⁾. Aunque no hay un acuerdo completo sobre el aspecto funcional, algunos autores sugieren que la adición de vitamina D a los programas combinados con ejercicio ha mostrado una mejora de la función medida con el *Test Timed Up and Go* (TTUG), que consiste en cronometrar la tarea de levantarse de una silla, caminar 3 metros y volver a sentarse⁽¹⁸⁾.

Si solo se utiliza vitamina D, puede conseguirse un aumento de la fuerza, pero no de la masa del músculo⁽¹⁴⁾. Por este motivo se prefieren siempre intervenciones combinadas, con ejercicio, vitamina D y también suplementos proteicos en la dieta a base de leucina, con el fin de mejorar los dos elementos de la sarcopenia: la masa y la fuerza musculares. Existe además, un *continuum* entre la debilidad muscular, las caídas y las fracturas. De esta forma, el enfoque terapéutico sobre la sarcopenia puede beneficiar también estas derivadas, como se expondrá a continuación.

CAÍDAS

Las caídas son un problema mayor que afecta sobre todo a las personas mayores y frágiles, y que pueden tener serias consecuencias para la salud. Por este motivo hay numerosos estudios realizados en busca de las causas de caída y de formas de prevención. Se han descrito muchos factores de riesgo para caer, tanto clínicos, como farmacológicos o extrínsecos. Pueden revisarse una selección de los más frecuentes en la **TABLA 3**, aunque solo se han incluido los factores por encima de una *odds ratio* (OR) >1,9⁽¹⁹⁾.

Se conoce la capacidad de la vitamina D para prevenir caídas desde la publicación, ya clásica, de la Dra. Bischoff-Ferrari⁽²⁰⁾. En este metanálisis se describió su potencial para disminuir el

Tabla 3 Factores de riesgo para sufrir caídas

Factores	Odds ratio (IC 95 %)
Historia clínica	
Historia de caídas	3,86 (3,42-4,37)
Miedo a caer	2,40 (2,07-2,77)
Enfermedad digestiva	2,20 (1,65-2,93)
Trastorno sensorial	2,20 (1,56-3,11)
Enfermedad neurológica	2,18 (1,69-2,82)
Baja masa ósea	2,05 (1,70-2,48)
Trastorno cognitivo/demencia	1,96 (1,80-2,14)
Alteraciones físicas	
Test de marcha anómalo	3,34 (2,36-4,72)
Desorientación	2,82 (2,30-3,46)
Debilidad muscular	2,66 (2,12-3,33)
Incapaz de levantarse de la silla	2,44 (1,92-3,09)
Giros inestables	2,39 (1,50-3,79)
Trastorno del equilibrio	2,26 (1,79-2,85)
Pasos acortados	2,12 (1,46-3,08)
Medicación	
Fármacos en conjunto	4,24 (3,06-5,88)
Laxantes	2,03 (1,52-2,72)
Factores extrínsecos	
Ayudas para caminar	2,10 (1,90-2,32)
Zapatos inadecuados	1,97 (1,48-2,62)

Adaptado de Bloch, 2013⁽¹⁹⁾

riesgo de caída un 22 %, con un NNT (número de pacientes a tratar) de 15, para evitar una caída. La adición de calcio al tratamiento no aportaba beneficios suplementarios. Este artículo, publicado en una revista tan prestigiosa como JAMA, supuso un cambio en la consideración de la vitamina D en el campo de las caídas y las fracturas, y un primer paso para su introducción generalizada en la práctica médica y en la investigación.

Otros investigadores encontraron que el 72 % de los pacientes que caen tienen hipovitaminosis D, y que estos niveles bajos se relacionan con déficit de control postural, debilidad del cuádriceps y disminución de la capacidad funcional⁽²¹⁾. **El vínculo para la prevención de las caídas se estableció por el potencial de la vitamina D para mejorar la función muscular**, al que se ha hecho referencia más arriba.

Sin embargo, a lo largo de la última década han surgido numerosos interrogantes en torno a qué poblaciones son más tributarias del tratamiento con vitamina D y de las dosis más apropiadas. Por ejemplo, en la revisión Cochrane sobre prevención de caídas se destacaba que **la vitamina D no tendría un efecto en la prevención de caídas en todas las personas mayores que viven en residencias, pero sí en aquellas que tiene los niveles bajos de vitamina D**⁽²²⁾.

Por otro lado se ha establecido un efecto desfavorable de la vitamina D sobre las caídas y también sobre las fracturas, en determinadas condiciones de administración, que ha supuesto un vuelco en las recomendaciones de su dosificación. Un primer ensayo clínico mostró, en lugar del efecto protector esperado, un incremento del riesgo de caídas (riesgo relativo, RR, 1,15; IC 95 %, 1,02-1,30). En este estudio se utilizó una megadosis de 500.000 U administradas una vez al año. Esta pauta produjo incrementos iniciales de 25-OH-colecalciferol plasmático de 129 nmol/l (1 nmol/l de 25-OH-colecalciferol equivale a 2,5 ng/ml) que se mantenían en 90 nmol/l a los tres meses. Este efecto adverso a dosis altas y espaciadas se ha confirmado también en otros estudios.

En una investigación dirigida hacia el estudio de la prevención del declive de la edad, se observó de nuevo un hecho paradójico: una mayor incidencia de caídas con la administración de dosis más altas de vitamina D. Concretamente, el 41 % de las personas mayores de 65 años con dosis mensual de 24.000 UI sufrieron alguna caída durante el año del estudio. Con dosis de 60.000 UI cayeron el 66 % de los pacientes. Con dosis de 24.000 UI sumadas a 300 µg de calcifediol (un equivalente total de 42.000 UI) sufrieron caídas el 67 % de pacientes. La conclusión de este estudio fue que aumentar la dosis estándar de 24.000 UI mensuales no aporta beneficio.

Debe tenerse en cuenta también que en este grupo de dosis estándar mensual, un 41 % de pacientes sufrieron caídas, porcentaje también relevante y difícil de interpretar ante la falta de un grupo placebo o de dosis no mensual.

Tras este ensayo, Bischoff-Ferrari sugiere que en la actualidad **es preferible un ajuste de dosis para conseguir niveles de 25-OH-colecalciferol situados entre 21-30 ng/ml evitando sobrepasar los 45 ng/ml**, punto de corte en el que ha observado en su estudio el incremento de las caídas⁽²³⁾.

Estos resultados han comenzado a incorporarse a las revisiones sistemáticas más recientes, que se muestran más prudentes a la hora de establecer sus recomendaciones. La última revisión de la *US Preventive Services Task Force (USPSTF)* sobre este tema, declara que los resultados de la vitamina D para evitar caídas son heterogéneos, y se inclina más por la recomendación del ejercicio y de intervenciones multifactoriales⁽²⁴⁾.

Sin embargo, un metanálisis de comparaciones múltiples (*Network Meta-analysis*) sobre prevención de caídas, realizado sobre 54 ensayos clínicos con datos de 41.596 participantes, ha llegado a otras conclusiones. El estudio se basa en combinaciones de acciones y tratamientos y en comparaciones múltiples entre los diversos ensayos que aportan una geometría de los efectos combinados.

La combinación de mejoras en la actividad del paciente (p.e. educación, automanejo), en el sistema de atención clínica (atención en equipo, registros electrónicos), dieta apropiada, calcio suplementario y vitamina D, reducen el número de caídas. Por otro lado, la combinación de mejoras en la atención clínica, valoración y tratamiento multifactorial (p.e. valoración geriátrica integral), calcio suplementario y vitamina D, disminuyen las caídas que producen lesión⁽²⁵⁾. Se resumen los riesgos relativos de estos procedimientos combinados en la **TABLA 4**.

Con este **enfoque de acciones** combinadas entramos en una perspectiva clínica más integrada y semejante a las condiciones reales en las que se suelen utilizar combinaciones de actividades terapéuticas farmacológicas, dietéticas y de actividad física. Sobre estas bases deben modelarse los mimbres que soporten una atención clínica integrada y eficaz, entre los que figurará también la adecuada suplementación con vitamina D, con dosis ajustadas, en combinación con otras acciones dirigidas al mismo fin: evitar caídas.

Tabla 4

Efectos protectores sobre el riesgo de caídas producidos por el ejercicio y por combinaciones de diversos tratamientos

Factor/factores combinados	Odds ratio (IC 95 %)	Diferencia de riesgo absoluto (IC 95 %)
Ejercicio	0,51 (0,33-0,79)	-0,67 (-1,10-0,24)
Combinación de ejercicio, valoración de la visión y tratamiento	0,17 (0,07-0,38)	-1,79 (-2,63-0,96)
Combinación de ejercicio, valoración de la visión y tratamiento, modificación del entorno	0,30 (0,13-0,70)	-1,19 (-2-0,35)
Combinación de mejoras en la atención clínica, valoración y tratamiento multifactorial, calcio suplementario y vitamina D	0,12 (0,03-0,55)	-2,08 (-3,56-0,60)

Adaptado de Tricco, 2017

FRACTURAS

La vitamina D tiene un doble efecto sobre el metabolismo óseo. Además de regular la absorción intestinal de calcio, estimula también los VDR de las células cartilagosas y óseas para promover su normal desarrollo y el adecuado ritmo del recambio óseo⁽²⁶⁾.

Los osteoblastos exhiben VDR que, al ser estimulados por la vitamina D, inducen el ligando RANKL que interactúa en la transformación osteoclástica. De esta forma, a través de estas dos fuentes, intestino y hueso, la vitamina D garantiza niveles de calcemia homogéneos⁽²⁷⁾.

Es bien conocido el efecto de la deficiencia de vitamina D durante el crecimiento en forma de raquitismo. En el periodo adulto, la deficiencia tiende a una hipocalcemia que genera un aumento de la hormona paratiroidea (PTH) en forma de hiperparatiroidismo secundario. La alteración del recambio óseo con un predominio de la fase resortiva sobre la osteoformadora contribuye, ente otros factores, a la disminución de la masa ósea y participa en la génesis de la osteoporosis.

Nunca se insistirá suficientemente en que **el efecto clínico más devastador de la osteoporosis son las fracturas por fragilidad**, entre las que destacan la fractura de cadera, la fractura de extremidad distal del radio y la fractura de la extremidad proximal del hombro, además de las fracturas vertebrales. Todas ellas comprometen la función y requieren tratamientos de rehabilitación, una vez que han completado su tratamiento traumatológico, conservador o quirúrgico.

Los informes iniciales sobre la capacidad de la vitamina D para prevenir fracturas fueron muy prometedores. Una vez más, las investigaciones de Bischoff-Ferrari fueron líderes en este campo. En su metanálisis de 2009 concluyó que **la vitamina D reducía el riesgo de fractura de cadera un 18 % y el de las fracturas no vertebrales un 20 %**.

Estas conclusiones se establecieron tras clasificar los estudios en aquellos que habían suplementado con dosis menores y mayores de 400 UI. Las dosis menores no tenían efecto preventivo sobre las fracturas, pero las superiores mostraban las reducciones del riesgo referidas. Este estudio fue célebre también por demostrar que la adición de calcio al tratamiento con vitamina D >400 UI/día no aportaba un mayor beneficio⁽²⁸⁾.

Estos hallazgos supusieron un impulso definitivo a la difusión de los tratamientos con vitamina D en el campo de la osteoporosis y de las fracturas por fragilidad.

La publicación recibió también algunas críticas, entre las que destacaba que el efecto protector sobre las facturas podría deberse al efecto preventivo sobre las caídas, es decir que no habría un efecto directo sobre la fractura, sino sobre uno de los mecanismos que la producen.

Solo un año más tarde, en 2010, se publicó un estudio que supuso un punto de inflexión en este campo. Se exploraba el efecto de una megadosis oral de 500.000 UI de vitamina D sobre la prevención de fracturas en una población de 2.317 personas que vivían en residencias. Los resultados fueron sorprendentes, ya que el grupo tratado con la megadosis sufrió un 15 % más caídas (2.892 vs. 2.512) y un 26 % más fracturas (137 vs. 109) que el grupo placebo. Un análisis temporal del efecto mostró que las diferencias se producían en los tres primeros meses tras la megadosis, y que coincidían con picos de calcifediol hemático de 120 nmol/l al primer mes y de 90 nmol/l al tercero⁽²⁹⁾.

Aunque la conclusión del estudio hace referencia claramente a la megadosis y a los picos hemáticos altos como causa del efecto adverso, este artículo ha jugado un peso importante en los metanálisis subsiguientes sobre el tema.

De hecho, la USPSTF publicó una recomendación en 2013 para no usar la vitamina D con dosis inferiores a 400 UI, pero sin llegar a conclusiones sobre dosis superiores. Basado en nuevos estudios, la USPSTF acaba de publicar un nuevo metanálisis en 2018 que concluye que el uso de vitamina D, con o sin calcio, no se asocia a una reducción de la incidencia de fracturas en pacientes institucionalizados sin deficiencia conocida de vitamina D, osteoporosis o fracturas previas. Resalta, además, el aumento de incidencia de litiasis renal⁽³⁰⁾. Otros metanálisis recientes llegan a la misma conclusión sobre la falta de efecto de los suplementos de calcio, vitamina D o ambos, para disminuir el riesgo de fracturas en personas mayores institucionalizadas⁽³¹⁾.

Las recomendaciones precisas de la USPSTF en 2018 son las siguientes:

- La evidencia actual es insuficiente para valorar el balance entre beneficios y daños de la suplementación de vitamina D y/o calcio para la prevención primaria de fracturas para personas que viven en residencias, hombres asintomáticos y mujeres premenopáusicas.
- La evidencia es insuficiente para dosis superiores a 400 UI de vitamina D y/o 1.000 de calcio en personas que viven en residencias y mujeres posmenopáusicas.
- No se recomienda la suplementación con dosis iguales o inferiores a 400 UI y/o 1000 g de calcio en mujeres posmenopáusicas que viven en residencias.
- Estas recomendaciones no son aplicables a personas con fracturas osteoporóticas, personas con aumento de riesgo de caídas, osteoporosis o deficiencia de vitamina D.

Existe pues una interesante controversia científica entre las conclusiones de los estudios de Bischoff-Ferrari y los de la USPSTF. La controversia enriquecerá sin duda el conocimiento en este campo y aportará mayor fundamento a las conclusiones definitivas. Ambos grupos de investigación dirimen sus puntos de vista en una revista tan prestigiosa como JAMA⁽³³⁾.

Probablemente, con el paso del tiempo se comprenda que el efecto preventivo sobre las fracturas será multimodal, al igual que sobre las caídas, y que la vitamina D constituirá un elemento valioso de los programas combinados de prevención de caídas y fracturas, especialmente en aquellos pacientes con deficiencia o insuficiencia, y siempre alcanzando unos niveles plasmáticos de calcifediol sostenidos y que no sean excesivos, entre 30 y 45 ng/ml.

Otro elemento de reflexión posiblemente interesante gire en torno al tiempo en que los pacientes han estado sometidos a la insuficiencia de vitamina D y el tiempo en el que han mantenido niveles hemáticos adecuados.

NEURO-REHABILITACIÓN

Existe una larga tradición de búsqueda de factores neuroprotectores que protejan el sistema nervioso central (SNC) en el contexto de una lesión o daño. Diversas sustancias o fármacos se han estudiado con el fin de identificar un potencial efecto protector o limitador del daño. En los últimos años se está estudiando el papel de la vitamina D como neuroprotector en diversas condiciones de lesión neural que condicionan tratamientos de rehabilitación, como el traumatismo craneoencefálico, el ictus o la lesión medular.

Se han encontrado VDR en el SNC. También **se ha detectado actividad de las hidroxilasas 1 y 25 que sugieren una activación local de la vitamina D₃ en el propio encéfalo**, hasta ahora prácticamente desconocidas. Se han postulado diversos mecanismos de acción tras la lesión, que se describen en la

Tabla 5.

Tabla 5 Mecanismos protectores de la vitamina D tras lesión del sistema nervioso central

Reducción de la respuesta inflamatoria: disminuyendo los niveles de interleucinas (6,12, y 1B) y de TNF α
Reducción de la apoptosis
Disminuye el flujo de calcio intracelular inhibiendo los canales de calcio y disminuyendo la liberación de glutamato
Elimina radicales libres
Promueve la regeneración del citoesqueleto axonogénesis
Favorece a los factores neurotróficos relacionados con la supervivencia neuronal

Adaptado de Lawrence, 2016

Traumatismo craneoencefálico (TCE)

Una reciente revisión⁽³⁴⁾ destaca que la mayor parte de los estudios rigurosos han sido realizados en experimentación animal. En ellos se observa un aumento de la respuesta inflamatoria tras la lesión en los especímenes con deficiencia de vitamina D y un efecto neuroprotector de la vitamina D en aquellos especímenes con niveles adecuados.

Existe un ensayo clínico en humanos realizado en la Universidad de Isfahan⁽³⁵⁾, en el que se comparaba el resultado de tres tratamientos (progesterona, progesterona-vitamina D y placebo) en pacientes con TCE. Se observó una disminución de la mortalidad y una mejora funcional en la escala de resultado de Glasgow en el grupo de tratamiento combinado con progesterona-vitamina D. No se estudió el efecto aislado de la vitamina D, pero el tratamiento conjunto superaba al tratamiento único con progesterona. Las dosis utilizadas fueron de 5 μ g/kg (200 UI), administradas en las primeras 8 horas tras el traumatismo. En un estudio de laboratorio se consiguieron mejores resultados conductuales con una dosis de 1 μ g/kg (40 UI) que con la de 5 μ g/kg⁽³⁶⁾.

Ictus

Se ha comunicado un efecto protector de la vitamina D frente al ictus. El riesgo relativo de padecer un ictus con niveles bajos de vitamina D es de 1,60 (IC 95 %: 1,33-1,92) con respecto a aquellos que tienen niveles adecuados. En estudios de casos y controles, el riesgo relativo llega a 6,59 (IC 95 %: 1,17-37,02)⁽³⁷⁾.

Se han encontrado VDR en el músculo liso vascular, en las plaquetas y en células inmunitarias. Igualmente se ha destacado, en experimentación animal, el poder inhibitorio sobre la trombosis.

Todos estos factores suponen una base racional para ayudar a explicar la relación de los niveles bajos de vitamina D y el aumento del riesgo de ictus. En los pacientes con ictus establecido se ha demostrado una correlación inversa entre algunos marcadores inflamatorios (interleucina 6 y proteína C ultrasensible) y los niveles sanguíneos de vitamina D. También se ha relacionado la falta de vitamina D con la depresión post-ictus⁽³⁸⁾.

Con respecto a las posibilidades terapéuticas, se han realizado ensayos clínicos de suplementación de las deficiencias de vitamina D en pacientes con ictus en fase de rehabilitación. En uno de ellos, se administraron 300.000 UI de vitamina D i.m. en el grupo experimental y placebo en el control. A los 3 meses, el grupo tratado con vitamina D mostró mejoras significativas en el índice de Barthel, en el test de Berg, en la prueba de marcha y en la escala de Brunnstrom para miembro inferior. Se registraron, en consecuencia, mejoras motoras, del equilibrio y funcionales⁽³⁹⁾.

Lesión medular

Los pacientes con lesión medular se enfrentan a problemas como la osteoporosis y un aumento relevante de la tasa de fracturas, neuroinflamación y fallos en la función muscular, fenómenos relacionados con la acción de la vitamina D.

Por otro lado, la osificación heterotópica, que aparece entre el 10 y el 50 % de los pacientes en fase aguda y subaguda, se ha vinculado más a niveles elevados de PTH que a niveles bajos de vitamina D. Sin embargo, el tratamiento con vitamina D (2.000 UI/día) y etidronato durante un año ha permitido mejorar los niveles de PTH y controlar la progresión de la osificación⁽⁴⁰⁾.

Por estos motivos, **se considera una buena práctica el estudio de los niveles de vitamina D, así como de la PTH y los niveles de calcio y fosfato en los pacientes con lesión medular.** Las dosis se basan en las recomendaciones generales, con una dosis diaria de 6.000 UI o semanal de 50.000 UI durante 8 semanas en caso de deficiencia. Al alcanzar niveles adecuados, se recomienda un mantenimiento diario con 1.500-2.000 UI día⁽⁴¹⁾ o su equivalente.

REHABILITACIÓN CARDIACA Y RESPIRATORIA

Como ya se ha señalado, los niveles bajos de vitamina D se asocian a una disminución del rendimiento muscular. Esta disminución alcanza también a la capacidad de entrenamiento aeróbico. Si extendemos este principio a otros contextos terapéuticos en el que el entrenamiento muscular es clave, como en la RHB cardiaca tras isquemia miocárdica, entenderemos mejor el relevante papel que la vitamina D desempeña también en esta condición.

En un estudio realizado en pacientes que seguían un programa de RHB cardiaca, se encontró deficiencia de vitamina D en un 63 %. Este grupo de enfermos tenía una media de 1-OH-colecalciferol en sangre de 12,0 ng/ml, mientras que el restante 37 % mostraba una media de 27,0 ng/ml⁽⁴²⁾. Los investigadores utilizaron para medir la función el test de marcha en 6 minutos y la potencia máxima desarrollada.

Desde el principio del programa de rehabilitación se observaron diferencias significativas: los pacientes sin deficiencia de vitamina D partían de un mejor punto en ambos parámetros. Por ejemplo, el porcentaje de realización del test de marcha era del 83 % vs. el 89 %. Tras 20 sesiones de entrenamiento aeróbico el test de 6 minutos había mejorado hasta un 93 % en el grupo insuficiente de vitamina D y hasta un 103 % en el suficiente. Los vatios generados en la prueba de potencia al final del programa fueron de 11 vs. 14, siempre a favor del grupo suficiente en vitamina D.

La conclusión del estudio resalta que **los pacientes con insuficiencia de vitamina D que entran en un programa de RHB cardiaca tienen menor resistencia física y menor capacidad de ganancia de resistencia muscular.** Posiblemente se debería considerar el estudio de la vitamina D en este grupo de pacientes y estudiar las eventuales mejoras producidas con el tratamiento de los pacientes insuficientes.

En RHB respiratoria también se ha utilizado el mismo enfoque, esta vez sobre la musculatura respiratoria y sus consecuencias sobre las pruebas funcionales respiratorias. Los estudios se han realizado preferentemente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con vitamina D insuficiente, se trató al grupo experimental con 100.000 UI de vitamina D durante 3 meses y con placebo al grupo control. Los pacientes tratados con vitamina D alcanzaron niveles sanguíneos de 51 ng/ml, partiendo de los 15 iniciales. Este grupo alcanzó también mejor fuerza inspiratoria máxima que el control, de forma significativa. Sin embargo, este resultado no se alcanzó en otros parámetros como la fuerza del cuádriceps o la fuerza espiratoria⁽⁴³⁾.

Ambas investigaciones ponen de relieve el importante papel de la vitamina D en el rendimiento muscular, en la misma línea que se ha desarrollado en torno a la sarcopenia. **Dada la relevancia de la acción muscular sobre la función humana, cuyo estudio científico constituye uno de los ejes más definidos de la RHB, se comprende mejor la importancia de la vitamina D en dichas tareas y el importante campo de investigación que representa para la RHB como especialidad médica.**

DOSIS Y NIVELES PLASMÁTICOS

La recomendación de tratamiento es muy variable y difiere según los autores consultados, los estudios realizados y la población diana. Las recomendaciones de ingesta diaria de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines se resumen en la **TABLA 6**⁽⁴⁴⁾.

Las recomendaciones de dosificación en ficha técnica para calcifediol⁽⁴⁵⁾ son algo más conservadoras que las realizadas en otras publicaciones, y ampliamente aceptadas como recomendaciones de experto⁽⁴⁶⁾, ambas orientaciones se comparan en la **TABLA 7**.

De un modo práctico, la dosificación de colecalciferol y de calcifediol deben situarse entre las dosis mencionadas en la tabla, en función del punto de partida de niveles plasmáticos y en función también de la respuesta terapéutica de cada paciente, que puede monitorizarse a partir de 3-4 meses.

Tabla 6 Recomendaciones de ingesta diaria de vitamina D

Población	Unidades Internacionales/día
Niños, adolescentes	400-600
Posmenopausia	600-800
Ancianos	800-1000
Pacientes con osteoporosis	800-1000
Pacientes fracturados	800-1000

Equivalencia: 1 microgramo de calcifediol equivale a 60 UI de vitamina D₃

Una cuestión muy importante con respecto a la dosificación es que hay pruebas de que las megadosis anuales (300.000 o 500.000 UI) y las mensuales por encima de 42.000 UI han mostrado efectos adversos sobre las caídas y las fracturas en diversos ensayos clínicos. Por este motivo, parece más recomendable dosificar en periodos inferiores al mes, aunque todavía deben realizarse ensayos clínicos en este sentido.

Igualmente **debe tenderse a corregir las dosis de insuficiencia de forma moderada, sin exceder niveles plasmáticos de 45 ng/ml**, ya que se ha mostrado que dosis superiores aumentan tanto las caídas como las fracturas. De este modo se debe tender a utilizar correcciones más temperadas, con menor cadencia entre dosis.

Con estas precauciones, el uso de la vitamina D en rehabilitación es un tratamiento prometedor y de futuro para la mejora de la función humana.

Tabla 7 Dosis recomendadas de Calcifediol

		Aguilar del Rey, 2014	Ficha técnica (8-2015)
Niveles suficientes de vitamina D	>30 ng/ml	No se requiere	No se requiere
Insuficiencia de vitamina D	20-30 ng/ml	0,266 mg calcifediol semanal, 8-10 semanas	0,266 mg calcifediol cada mes, durante 2 meses
Deficiencia de vitamina D	<20 ng/ml	0,266 mg de calcifediol semanal 5 semanas y quincenal 5 semanas	0,266 mg calcifediol cada mes, durante 4 meses

Adaptado de Aguilar del Rey, 2014 y ficha técnica de Hidroferol® (2015)

PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Antecedentes

Bocio multinodular normofuncionante (03/07/2017): hemitiroidectomía izquierda+istmectomía. La anatomía patológica confirma **bocio multinodular** coloide con un nódulo que muestra calcificación, sin evidencia de malignidad.

Anamnesis

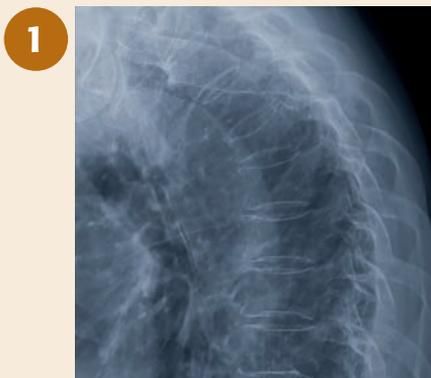
Paciente de 80 años que acudía previamente a consultas por dolor cervical asociado a espondilosis y discopatía. Durante su seguimiento sufre una **caída casual** sobre la espalda con dolor agudo dorsal, que motiva consulta preferente en rehabilitación.

Examen

Al examen se observa dolor a la percusión de las vértebras torácicas medias, muy significativo y que reproduce el dolor de la paciente. No hay signos neuropáticos intercostales. El reflejo cutáneo plantar es flexor.

Examen complementario

- Se sospecha una **fractura vertebral** y se realiza un estudio radiológico que revela una lesión vertebral en T6 (**FIGURA 1**). Se trata de una fractura en cuña tipo III de Genant, con indemnidad de muro posterior y un valor angular de acuñamiento de 21° .
- Se realiza estudio analítico que revela **insuficiencia de vitamina D** con unas cifras de 18 ng/ml de calcifediol plasmático y cifras normales de fósforo y calcio total.

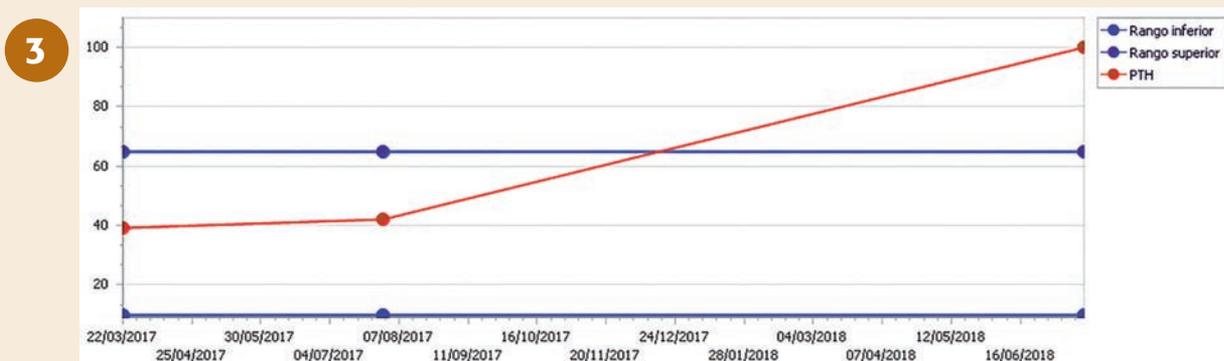
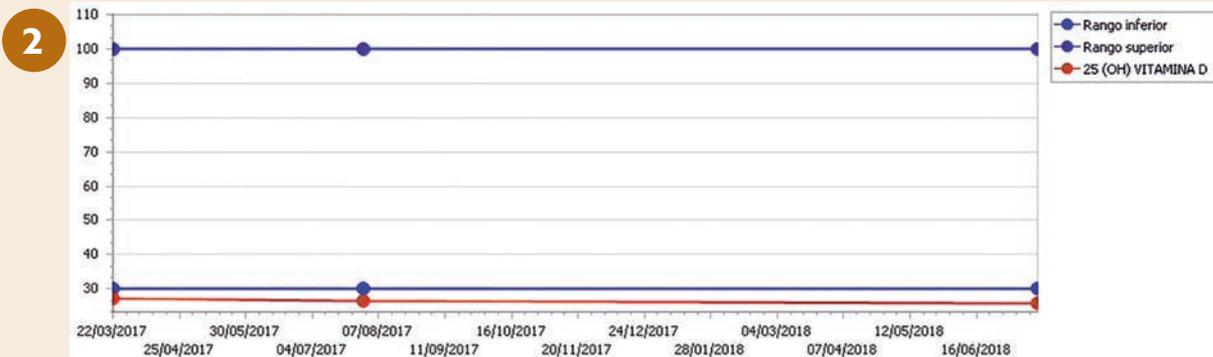


Tratamiento

Se inicia un tratamiento analgésico farmacológico convencional y también magnetoterapia. Una vez estabilizado el proceso, se plantea un tratamiento con denosumab semestral y vitamina D, que se inicia al tercer mes tras la fractura y se mantiene durante 18 meses, con una inyección subcutánea de denosumab, 60 µg cada 6 meses. Las dosis de calcifediol utilizadas son las siguientes: Hidroferol®, 0,266 mg cada 7 días durante 2 meses, después la misma dosis cada 15 días durante 2 meses, y un mantenimiento con 0,266 mg cada mes durante 10 meses.

En sucesivas determinaciones de vitamina D se observa que no se alcanzan los niveles de suficiencia en ninguna de las determinaciones, permaneciendo el calcifediol estable siempre por debajo de los 30 ng/ml (**FIGURA 2**).

Sucesivas analíticas simultáneas de fosfato no muestran movilización metabólica relevante. Sin embargo, se observa una disminución puntual de la calcemia, siempre dentro de su horquilla de normalidad, en el periodo posterior a la segunda dosis de denosumab. Evolutivamente se observa un repunte actual de las cifras de PTH que han ascendido hasta 100 pc/ml, en el periodo de acción de la tercera inyección semestral de denosumab (**FIGURA 3**), siempre con las cifras de calcifediol plasmático estables entre 25,9 y 27,4 ng/ml.



La evolución de la fractura es positiva tras dos años. No se observan nuevos cambios morfométricos y el grado de acuñaamiento sigue siendo el mismo, 21°. La paciente no refiere dolor torácico, aunque sí refiere dolor cervical de estirpe miofascial.

La explicación más racional para el aumento de la PTH podría dirigirse hacia la insuficiencia de vitamina D, pero las cifras se sitúan en la vecindad de la normalidad, de forma repetida, sin fluctuación. Por este motivo, sin desdeñar un eventual papel de la vitamina D, se consideran otras posibilidades, como el propio efecto de denosumab, desarrollo de insuficiencia renal, déficit de otros cationes (Ca, Mg, Li), o simplemente un hiperparatiroidismo primario en curso (incluido el normocalcémico).

Otra cuestión que se deriva del caso clínico es la escasa respuesta de la paciente a las dosis de Hidroferol® pautadas. Es posible que concurren otros factores como malabsorción o un polimorfismo inactivador de vita-

mina D, por lo que deberían considerarse dosis en las horquillas altas de las recomendaciones y monitorizaciones plasmáticas trimestrales.

Por este motivo, se han establecido tres **líneas de acción**:

1. Nuevos estudios diagnósticos con controles analíticos metabólicos óseos en sangre y orina y nueva ecografía cervical, con el fin de identificar el origen del hiperparatiroidismo.
2. Retrasar la dosis de denosumab y considerar su suspensión según los resultados evolutivos. En ese caso se introducirían de nuevo bifosfonatos. Deben tenerse también en cuenta los recientes informes de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión de denosumab.
3. Aumentar de nuevo la dosis de calcifediol, con el fin de evitar el legado de una dosis insuficiente en esta paciente.

COMENTARIO COORDINADOR

Tienen en sus manos una excelente monografía sobre los efectos de vitaminas D en las enfermedades que se abordan desde la rehabilitación.

Incluye además interesantes reflexiones sobre variables de confusión en los efectos de la hormona, los riesgos de las megadosis anuales frente a dosis juiciosas diarias, semanales o mensuales para conseguir concentraciones razonables y adecuadas de 25-OH-vitamina D₃, en tanto tengamos más estudios de elevada calidad.

En cuanto al caso clínico, ante una persona que sufre una fractura vertebral aparentemente osteoporótica con estudio analítico normal salvo una insuficiencia en vitamina D, sería interesante, aunque no necesario, disponer de una densitometría de cadera para evaluar la eficacia a largo plazo del tratamiento que tiene garantizado por prevención secundaria.

Se menciona también el conocido efecto de denosumab sobre la calcemia a muy corto plazo de su inyección y los posibles cambios de PTH asociados.

Este caso, un poco especial por su mayor necesidad de suplementos de vitamina D y por picos puntuales de PTH, ilustra que algunas personas necesitan un seguimiento más cercano y completo, tanto para evitar sobre o infradosificaciones, como cambios en el perfil clínico que nos hicieran pensar en otra causa de elevación de PTH.

Por último, también en casos como el que nos ocupa, creo muy recomendable –especialmente con el uso de dosis más altas de las normales de vitamina D o calcifediol– valorar la calciuria (valdría en ayunas) para descartar tanto una elevación de PTH asociada a hipercalciuria antes de iniciar el tratamiento o una hipercalciuria secundaria a suplementos de vitamina D.

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). Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One* 2013;8(3):e58725. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0058725>.
- (2). Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. *Mol Aspects Med* 2005;26(3):203-19.
- (3). Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The "sunshine" vitamin. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3(2):118-26.
- (4). Larrosa M, Gratacòs J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roqué M. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly institutionalized residents: influence of a substitutive treatment. *Med Clin (Barc)* 2001;117(16):611-4.
- (5). Shinchuk LM, Morse L, Huancahuari N, Arum S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D deficiency and osteoporosis in rehabilitation inpatients. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87(7):904-8.
- (6). Neo JJ, Kong KH. Prevalence of vitamin D deficiency in elderly patients admitted to an inpatient rehabilitation unit in tropical singapore. *Rehabil Res Pract* 2016;2016:9689760.
- (7). Wee TC, Galinato P, Lolong L, Pande SD. Impact of Vitamin D deficiency on Rehabilitation Outcome. *J Diabetes Metab* 2016;7:704.
- (8). Kiebzak GM, Moore NL, Margolis S, Hollis B, Kevorkian CG. Vitamin D status of patients admitted to a hospital rehabilitation unit: relation to function and progress. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:435-45.
- (9). Di Monaco M, Castiglioni C, Di Carlo S, et al. Classes of vitamin D status and functional outcome after hip fracture: a prospective, short-term study of 1350 inpatients. *Eur J Phys Rehabil Med* 2018 Jun 14.
- (10). Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23.
- (11). Pahor M, Manini T, Cesari M. Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools. *J Nutr Health Aging* 2009;13(8):724-8.
- (12). Parra-Rodríguez L, Szlejf C, García-González AI, et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Spanish-Language Version of the SARC-F to Assess Sarcopenia in Mexican Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17(12):1142-6.
- (13). Baker AB, Tang YQ. Aging performance for masters records in athletics, swimming, rowing, cycling, triathlon, and weightlifting. *Exp Aging Res* 2010;36(4):453-77.
- (14). Morley JE. The New Geriatric Giants. *Clin Geriatr Med* 2017;33(3):xi-xii.
- (15). Park S, Ham JO, Lee BK. A positive association of vitamin D deficiency and sarcopenia in 50 year old women, but not men. *Clin Nutr* 2014;33(5):900-5.
- (16). Bruyère O, Cavalier E, Reginster JY. Vitamin D and osteosarcopenia: an update from epidemiological studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20(6):498-503.
- (17). Antoniak AE, Greig CA. The effect of combined resistance exercise training and vitamin D(3) supplementation on musculoskeletal health and function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7(7):e014619.
- (18). Beudart C, Dawson A, Shaw SC, et al. IOF-ESCEO Sarcopenia Working Group. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. *Osteoporos Int* 2017;28(6):1817-33.
- (19). Bloch F, Thibaud M, Tournoux-Facon C, et al. Estimation of the risk factors for falls in the elderly: can meta-analysis provide a valid answer? *Geriatr Gerontol Int* 2013;13(2):250-63.
- (20). Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291(16):1999-2006.
- (21). Lin JT, Lane JM. Falls in the elderly population. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005;16(1):109-28.
- (22). Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD007146.
- (23). Reyes A. Interview: Dr. Bischoff-Ferrari addresses Vitamin D intake. En: <http://www.rheumatologynetwork.com/osteoarthritis/interview-dr-bischoff-ferrari-addresses-vitamin-d-intake>. Consultado el 8 Julio-2018.
- (24). Guirguis-Blake JM, Michael YL, Perdue LA, Coppola EL, Beil TL. Interventions to Prevent Falls in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319(16):1705-16.
- (25). Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, et al. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2017;318(17):1687-99.
- (26). Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 2014;21(3):319-29.
- (27). Holick MF. Cancer, sunlight and vitamin D. *J Clin Transl Endocrinol* 2014;1(4):179-86.
- (28). Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of non-vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169(6):551-61.
- (29). Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303(18):1815-22.
- (30). Kahwati LC, Weber RP, Pan H, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319(15):1600-12.
- (31). Zhao JG, Zeng XT, Wang J. Calcium and Vitamin D Supplements and Fractures in Community-Dwelling Adults-Reply. *JAMA* 2018;319(19):2043-4.
- (32). US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;319(15):1592-9.
- (33). Bischoff-Ferrari HA, Bhasin S, Manson JE. Preventing fractures and falls: a limited role for calcium and vitamin D supplements? *JAMA* 2018;319(15):1552-3.
- (34). Lawrence DW, Sharma B. A review of the neuroprotective role of vitamin D in traumatic brain injury with implications for supplementation post-concussion. *Brain Inj* 2016;30(8):960-8.

- (35). Aminmansour B, Nikbakht H, Ghorbani A, et al. Comparison of the administration of progesterone versus progesterone and vitamin D in improvement of outcomes in patients with traumatic brain injury: A randomized clinical trial with placebo group. *Adv Biomed Res* 2012;1:58.
- (36). Hua F, Reiss JI, Tang H, et al. Progesterone and low-dose vitamin D hormone treatment enhances sparing of memory following traumatic brain injury. *Hormones & Behavior* 2012;61:642-51.
- (37). Zhou R, Wang M, Huang H, Li W, Hu Y, Wu T. Lower Vitamin D Status Is Associated with an Increased Risk of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018;10(3).
- (38). Wang Q, Zhu Z, Liu Y, Tu X, He J. Relationship between serum vitamin D levels and inflammatory markers in acute stroke patients. *Brain Behav* 2018;8(2):e00885.
- (39). Sari A, Durmus B, Karaman CA, Ogut E, Aktas I. A randomized, double-blind study to assess if vitamin D treatment affects the outcomes of rehabilitation and balance in hemiplegic patients. *J Phys Ther Sci* 2018;30(6):874-8.
- (40). Oleson CV, Seidel BJ, Zhan T. Association of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism, and heterotopic ossification in spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* 2013;50:1177-86.
- (41). Lamarche J, Mailhot G. Vitamin D and spinal cord injury: should we care? *Spinal Cord* 2016;54(12):1060-75.
- (42). Ucay O, Pouche M, Guiraud T, Besnier F, Pathak A, Labrunee M. Vitamin D deficiency related to physical capacity during cardiac rehabilitation. *Ann Phys Rehabil Med* 2017;60(1):2-5.
- (43). Hornikx M, Van Remoortel H, Lehouck A, et al. Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. *Respir Res* 2012;13:84.
- (44). Gómez de Tejada MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:53-64.
- (45). Hidroferol®, Ficha técnica. En: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/80095/80095_ft.pdf. Consultado en julio, 2018.
- (46). Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clin (Barc)* 2014;142:125-31.
- (47). Gallagher JC. Vitamin D and falls - the dosage conundrum. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(11):680-4.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). **Excipientes con efecto conocido:** Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol: • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** 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), hipercalcia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). -Litiasis cálcica. -Hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio. -**Insuficiencia hepática o biliar:** En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. -**Insuficiencia renal:** Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. -**Insuficiencia cardíaca:** Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. -**Hipoparatiroidismo:** La 1-alfa-hidroxiolaxil va a activarse por la parathormona, 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 disminuyen la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado 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 disminuyan la absorción del calcifediol, como la **colestiramina, el colestipol o el orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. -Algunos antibióticos, como **la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antiangiogénica, 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 hepatobiliares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis. Síntomas.** La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcia, 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.** (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 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

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



4-5 veces más
efectivo que
colecalfiferol¹



Más rápido y 3-6
veces más potente²



35
años

DE EXPERIENCIA
EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE
LA HIPOVITAMINOSIS D



Calcifediol, la vitamina D referencia

FINANCIADO
POR EL SNS

10 cápsulas blandas

Una posología
de 1 cápsula al
mes supone un
67%
de ahorro^{3*}



Apto para
diabéticos

Apto para
celíacos

Sin
lactosa

Fácil
deglución

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