

# doce razones para usar **HIDROFEROL**

Dr. Pedro Rozas Moreno





doce razones para usar  
**HIDROFEROL**

**Dr. Pedro Rozas Moreno**

Facultativo Especialista de Área  
de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital General Universitario  
de Ciudad Real.

Profesor Asociado de la Facultad  
de Medicina. Universidad  
de Castilla La Mancha. Ciudad Real





Alberto Alcocer 13, 1.º D  
28036 Madrid  
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73  
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN:  
Depósito Legal:

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

	Introducción.....	5
<b>Razón 1</b>	En España, 4 de cada 10 habitantes menores de 65 años, y la inmensa mayoría de la población mayor de este rango de edad, tienen déficit de vitamina D .....	7
<b>Razón 2</b>	El aporte dietético y la exposición solar son insuficientes para mantener niveles adecuados de esta hormona.....	9
<b>Razón 3</b>	Los niveles bajos de vitamina D tienen un efecto negativo sobre la salud que van más allá del aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas .....	11
<b>Razón 4</b>	La suplementación con vitamina D y un aporte adecuado de calcio ayuda a la prevención de caídas y fracturas por fragilidad.....	13
<b>Razón 5</b>	Hidroferol® tiene 42 años de experiencia en la prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D .....	16
<b>Razón 6</b>	El estatus de vitamina D se realiza determinando calcifediol en sangre, el principio activo que es administrado con Hidroferol® .....	17
<b>Razón 7</b>	No precisa de una adecuada función hepática para su activación inicial.....	19
<b>Razón 8</b>	Su mayor potencia permite su administración en una única dosis al mes en la mayoría de los pacientes.....	22
<b>Razón 9</b>	Su eficacia es predecible y no depende de los niveles iniciales de vitamina D en sangre.....	24
<b>Razón 10</b>	Consigue los objetivos de vitamina D más rápido que la vitamina D <sub>3</sub> .....	25
<b>Razón 11</b>	La posología mensual supone hasta un 67% de ahorro .....	26
<b>Razón 12</b>	Es el único suplemento disponible en cápsulas blandas, lo que facilita su deglución y aumenta la biodisponibilidad.....	27
	Bibliografía.....	29



## Introducción

La vitamina D ha generado un interés creciente en los últimos años, no solo por su principal función relacionada con el mantenimiento del metabolismo del calcio, sino también, por sus posibles efectos extraesqueléticos<sup>(1)</sup>. Además, diferentes estudios han puesto de manifiesto la existencia de una elevada prevalencia de hipovitaminosis D en las distintas poblaciones analizadas<sup>(2)</sup>.

Aunque por razones históricas ligadas a su descubrimiento es considerada una vitamina, realmente se trata de una hormona esteroidea que constituye un verdadero eje hormonal con acciones sistémicas y locales en diferentes órganos y líneas celulares. El proceso de síntesis y metabolismo es conocido desde principios del siglo pasado (figura 1), siendo sus principales formas bioquímicas la vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) y la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol).

En el ser humano el aporte fundamental proviene de la transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol en colecalfiferol por acción de los rayos solares ultravioleta. En menor medida, la vitamina D también puede obtenerse a partir de los alimentos, tanto de origen animal (colecalfiferol), como de origen vegetal (ergocalciferol)<sup>(1)</sup>. Tanto la vitamina D<sub>3</sub> como la D<sub>2</sub> precisan de dos hidroxilaciones para ser biológicamente activas. En primer lugar, se produce en la posición 25 de la molécula, mediante la 25-hidroxilasa hepática, originándose el 25 hidroxicolecalfiferol (25OHD), también denominado calcifediol o calcidiol. Posteriormente, principalmente en las células tubulares renales, se produce otra hidroxilación por la 1 $\alpha$ -hidroxilasa que genera la 1,25 dihidroxivitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), el metabolito hormonalmente más activo de este sistema endocrino. Otros tejidos como la mama, la próstata, el colon, etc., también expresan 1 $\alpha$ -hidroxilasa<sup>(1)</sup>.

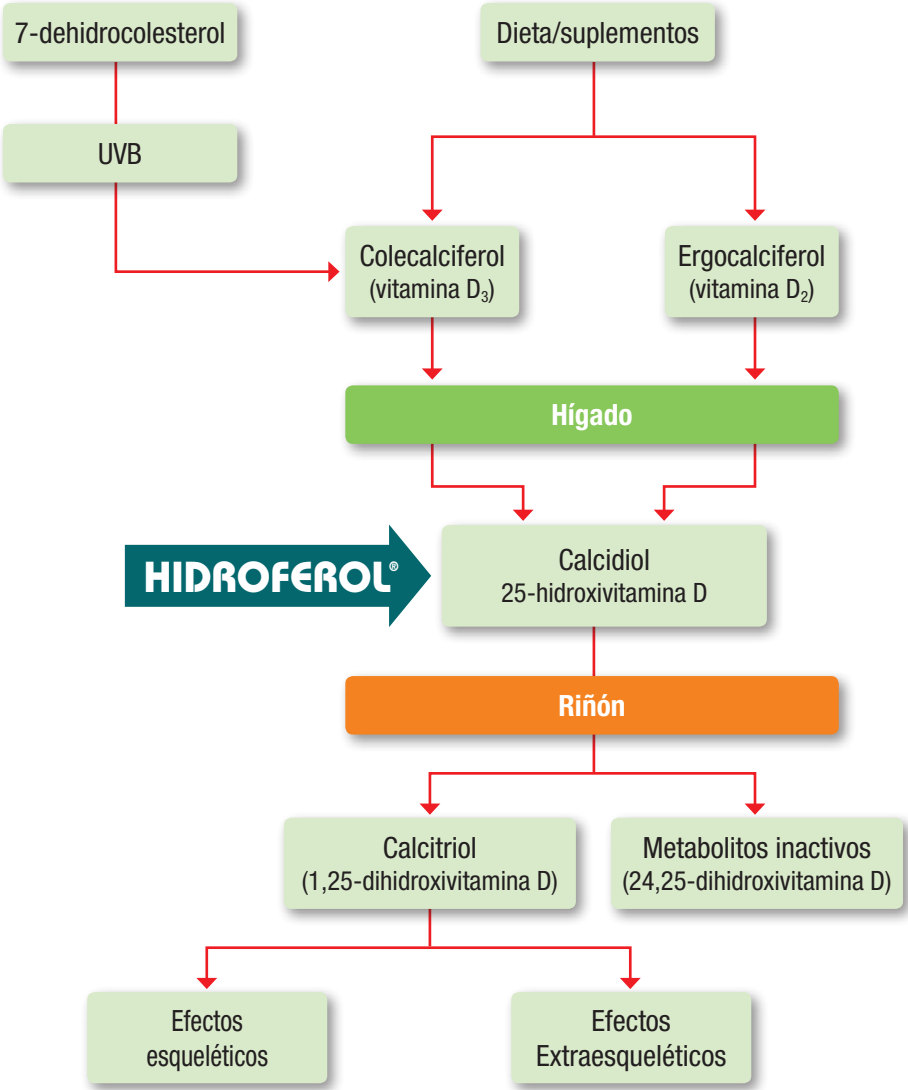
**La vitamina D constituye un verdadero sistema endocrino con acciones sistémicas y locales en diferentes órganos y líneas celulares**

**Tabla 1. Metabolitos de la vitamina D<sup>(3)</sup>**

Nombre	Abreviaturas	Función
Colecalfiferol o vitamina D <sub>3</sub>	CC, D <sub>3</sub>	Sustrato inactivo
Calcifediol, calcidiol, 25-hidroxicolecalfiferol, 25-hidroxivitamin D <sub>3</sub>	25-(OH)-D <sub>3</sub> , 25HCC	Mide la reserva
Calcitriol, 1,25-dihidroxivitamin D <sub>3</sub> , vitamina D <sub>3</sub> activa	1,25-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub> , 1,25DHCC	Metabolito activo

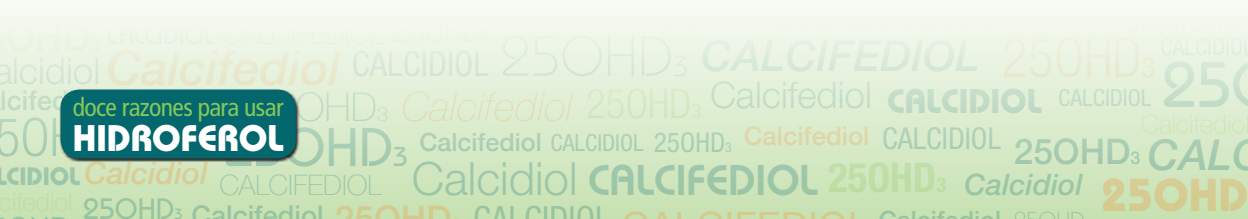
Adaptada de Reyes Domínguez AI, et al. Rev Osteoporos Metab Miner. 2017;9(Supl 1):S5-9.

Figura 1. Hidroferol® y metabolismo de la vitamina D



6

doce razones para usar  
**HIDROFEROL**





## Razón 1

# En España, 4 de cada 10 habitantes menores de 65 años, y la inmensa mayoría de la población mayor de este rango de edad, tienen déficit de vitamina D

7

Multitud de estudios han sido llevados a cabo en todo el mundo con el objetivo de describir el estatus de vitamina D en diferentes poblaciones<sup>(2)</sup>. En este sentido, debemos tener en cuenta dos aspectos importantes a la hora de evaluar los resultados. En primer lugar, que las técnicas de medición aplicadas no han sido uniformes en los distintos análisis realizados y que la mayoría de kits de laboratorios disponibles en la práctica clínica pueden presentar una variabilidad de hasta un 20-25 %<sup>(2)</sup>. Por otro lado, aunque la definición de niveles óptimos de vitamina D sigue siendo un motivo de controversia en el momento actual, de manera general, podríamos aceptar una concentración sérica de 20 ng/ml como objetivo para población general, si bien, valores por encima de 30 ng/ml asegurarían una adecuada salud ósea y, probablemente extraósea y, por tanto, debería ser el objetivo en determinados grupos de pacientes<sup>(4)</sup>. En este sentido, y en consonancia con la Endocrine Society<sup>(5)</sup>, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), como representantes máximos a nivel nacional, recomiendan obtener niveles superiores a 30 ng/ml<sup>(6,7)</sup>. Valores entre 20 y 30 ng/ml se considera insuficiencia e inferiores a 20, déficit de vitamina D (tabla 2).

Hoy en día, está ampliamente reconocido que existe una deficiencia general de vitamina D a nivel mundial, principalmente en Oriente Medio, China, Mongolia e India<sup>(2)</sup>. El 7 % de la población mundial y el 13 % de la europea presentan niveles muy deficientes de vitamina D (< 10-12 ng/ml). A nivel nacional, diferentes estudios han analizado en las últimas décadas el estatus de vitamina D en grupos poblacionales de distintas edades y sexo. La inmensa mayoría han puesto de manifiesto que la situación de déficit de vitamina D es muy similar a la del resto del mundo<sup>(6,8)</sup>. Así, en individuos mayores de 65 años se han descrito concentraciones de 25OHD por debajo de 20 ng/ml en un 80-100 % de las personas y en población menor de 65 años el déficit alcanza a un 40 % de la población

---

**A pesar de la variabilidad de los kits de determinación de vitamina D y de la controversia en sus niveles óptimos, no hay dudas de que hoy en día en España existe un alto porcentaje de hipovitaminosis D**



## Razón 2

# El aporte dietético y la exposición solar son insuficientes para mantener niveles adecuados de esta hormona

La principal fuente de vitamina D en el ser humano es la síntesis cutánea derivada de la exposición solar. Mediante fotólisis e isomerización, el 7-dehidrocolesterol (provitamina D) es transformado en vitamina D<sub>3</sub> que, como hemos comentado en la introducción, precisa con posterioridad de una doble hidroxilación para formar la hormona biológicamente activa<sup>(1)</sup>. En cierto modo, la síntesis cutánea es un proceso delicado, ya que requiere de la presencia de radiación ultravioleta B (UVB) con longitudes de onda entre 290 y 315 nm para maximizar su eficiencia<sup>(6)</sup>. Por este motivo, aspectos relacionados con la exposición solar como la latitud, duración de la misma, uso de protección o el tipo de pigmentación cutánea influyen de una manera determinante en su síntesis. A mayor latitud, menor tiempo de exposición y a mayor protección o pigmentación, menor síntesis de vitamina D. A su vez, conforme envejecemos y al igual que ocurre en otros ejes hormonales, la producción cutánea de vitamina D es menos eficiente<sup>(8)</sup>.

Siempre se ha considerado una paradoja que en un país tan soleado como España exista una prevalencia tan alta de concentraciones bajas de vitamina D. Este hecho, innegable por otro lado, se ha querido explicar por varias razones. La mayor parte de España está situada por encima del paralelo 35°N, donde la posibilidad de sintetizar vitamina D es escasa en invierno y primavera. La radiación UVB responsable de la síntesis de vitamina D es también oncogénica por el acúmulo de daño a nivel del ADN, lo que aumenta el riesgo de cáncer de piel y envejecimiento cutáneo. Este hecho, junto con las altas temperaturas alcanzadas en determinadas zonas de España, propician, de manera justificada, la ausencia de exposición solar o el uso de cremas con factores de protección que imposibilitan una adecuada síntesis cutánea de vitamina D<sup>(9)</sup>. Esta especie de fobia al sol es aún más llamativa en personas ancianas, siendo lógico que prefieran estar en el interior de las casas donde la temperatura es más confortable. Por estos motivos, se ha observado que los valores de vitamina D en verano podrían ser incluso más bajos<sup>(8)</sup>.

Cuanto menor es la síntesis cutánea de vitamina D, más importante es el aporte dietético para mantener unos niveles circulantes adecuados. En este sentido, el número de

---

**El escaso aporte dietético de vitamina D junto con, en cierto modo, una lógica fobia al sol justifican el alto porcentaje de hipovitaminosis D observado en la población española**

alimentos que contienen de manera natural una cantidad importante de vitamina D es limitado, siendo los pescados grasos<sup>(6)</sup> la principal fuente de la misma. En un estudio realizado a nivel europeo, la ingesta media de vitamina D estaba por debajo de 5 µg/día en la mayoría de los países<sup>(10)</sup>. El escaso aporte dietético de vitamina D junto con las limitaciones en la síntesis cutánea que hemos comentado anteriormente justificarían el alto porcentaje de hipovitaminosis D observado en las distintas poblaciones analizadas, incluida la población española. Existen discrepancias entre las distintas sociedades sobre cuál debería ser la cantidad necesaria diaria. A este respecto, el comité de la IOF (International Osteoporosis Foundation) recomienda que para alcanzar concentraciones séricas de 25OHD por encima de los 20 ng/ml, y ante una exposición mínima al sol, la cantidad diaria recomendada de 600 UI satisface las necesidades de la mayoría de la población en los Estados Unidos y Canadá. Para mayores de 70 años, esta cantidad aumenta a 800 UI debido a los posibles cambios asociados al envejecimiento (tabla 3)<sup>(11)</sup>. La información aportada por los registros nacionales muestra que la ingesta total de vitamina D está por debajo de los aportes recomendados<sup>(6)</sup>. Para tratar de solventar el problema, algunos países como EEUU, Suecia, Finlandia o Irlanda, entre otros, tomaron la decisión de enriquecer con niveles suficientes de vitamina D algunos de los alimentos de consumo diario. Por otro lado, en el resto de países, el uso de suplementos de vitamina D permite conseguir el aporte diario recomendado. En España, en términos generales, los alimentos enriquecidos con vitamina D no llegan a cubrir las necesidades diarias, especialmente en poblaciones de riesgo que precisan de una mayor ingesta al día<sup>(12)</sup>.

**Tabla 3. Ingesta dietética de vitamina D recomendada (adaptada de IOM)<sup>(11)</sup>**

Grupo edad	Requerimientos medios estimados (UI/día)	Aporte dietético recomendado	Presentación
0-6 meses	400	400	1.000
6-12 meses	400	400	1.500
1-3 años	400	600	2.500
4-8 años	400	600	3.000
9-70 años	400	600	4.000
> 70 años	400	800	4.000

## Razón 3

# Los niveles bajos de vitamina D tienen un efecto negativo sobre la salud que van más allá del aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas

La vitamina D ejerce sus acciones en los diferentes órganos y tejidos modulando la expresión de numerosos genes tras la unión a su receptor específico a nivel nuclear<sup>(1)</sup>. Una de las funciones mejor conocidas de esta hormona es la de facilitar el mantenimiento de una homeostasis adecuada del metabolismo fosfocálcico mediante su acción integrada a nivel intestinal, renal y óseo. La hormona paratiroidea (PTH) y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) actúan de manera interrelacionada regulando la actividad de la 1 alfa hidroxilasa y, por tanto, la síntesis de 1,25 OH<sub>2</sub>D. Su principal función es facilitar en el tubo digestivo la absorción intestinal del calcio contenido en la dieta. Clásicamente se ha considerado que este efecto se desarrollaba fundamentalmente en el duodeno, sin embargo, estudios recientes sugieren también un papel importante de segmentos distales del intestino<sup>(1)</sup>. Por otro lado, junto a la PTH, y aunque de una forma más modesta, la vitamina D favorece la reabsorción renal de calcio en el túbulo distal. Tal es la importancia de mantener unos adecuados niveles extracelulares de calcio que en determinadas circunstancias la 1,25 OH<sub>2</sub>D puede promover la movilización de calcio y fósforo del esqueleto mediante la activación de la resorción ósea y la formación de nuevos osteoclastos. Este mecanismo es de especial importancia cuando el aporte dietético de calcio y fósforo no es el adecuado y tiene como objeto priorizar el mantenimiento de niveles óptimos de ambos minerales a pesar del inevitable daño estructural a nivel esquelético. En este sentido, el déficit de vitamina D y el incremento secundario de PTH se asocian a un aumento de la fragilidad ósea y, por tanto, de la incidencia de fracturas osteoporóticas<sup>(13,14)</sup>. Cuando el déficit es severo y mantenido en el tiempo, da lugar a una mineralización inadecuada del hueso y a la aparición de raquitismo en los niños y osteomalacia en la edad adulta<sup>(15)</sup>.

Además de estas acciones endocrinas que podríamos denominar tradicionales o clásicas y que regulan la homeostasis del metabolismo mineral y óseo, el sistema endocrino

**Además de su efecto beneficioso a nivel óseo, la vitamina D ejerce funciones auto y paracrinas en todo el organismo, y su déficit (< 20 ng/ml) se ha asociado con un riesgo incrementado de morbimortalidad por diferentes procesos crónicos**

de la vitamina D tiene otras funciones auto y paracrinas en todo el organismo<sup>(16,17)</sup>. A este respecto, la mayoría de células, normales o neoplásicas, poseen receptores para vitamina D y al menos 10 tejidos, además del riñón, expresan enzimas activadoras de la 25OHD. Así, la 1,25OH<sub>2</sub>D regula la transcripción de aproximadamente un 3% del genoma humano, interviniendo en la regulación del crecimiento y diferenciación celular en distintos órganos y sistemas<sup>(6)</sup>. Diferentes estudios preclínicos han puesto de manifiesto que la vitamina D ejerce funciones reguladoras en el crecimiento y diferenciación celular, sistema inmune, función muscular y sistema cardiovascular<sup>(16,17)</sup>. En este sentido, existe una gran cantidad de datos epidemiológicos que asocian el déficit de vitamina D (< 20 ng/ml) con un riesgo incrementado de padecer enfermedades tan prevalentes como distintos tipos de cáncer, procesos autoinmunes, enfermedad cardiovascular, diabetes o enfermedades infecciosas<sup>(16,17)</sup>. Sin embargo, hasta que no existan datos convincentes de la relación causal que avalen el beneficio de la suplementación con vitamina D en estos efectos extraóseos, no debemos realizar recomendaciones a este respecto<sup>(6)</sup>.

## Razón 4

# La suplementación con vitamina D y un aporte adecuado de calcio ayuda a la prevención de caídas y fracturas por fragilidad

La primera observación clínica que demostró el efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D sobre el hueso se produjo a principios del siglo XX al observar la mejoría o curación del raquitismo mediante la administración de aceite de hígado de bacalao, alimento muy rico en vitamina D<sup>(18)</sup>.

En los últimos años, diferentes estudios han evaluado el efecto de la suplementación con calcio y/o vitamina D sobre la densidad mineral ósea (DMO) y la incidencia de fracturas por fragilidad. Aunque los resultados han sido heterogéneos, en su conjunto los distintos análisis llevados a cabo han puesto de manifiesto que el efecto de la vitamina D sobre la salud ósea depende de la población analizada, la administración concomitante de calcio, el grado de deficiencia previo y la dosis administradas. En este sentido, en adultos menores de 50 años no existen datos disponibles que nos muestren la relación entre la suplementación con vitamina D y la salud ósea<sup>(6)</sup>. Por otro lado, en mayores de 50 años, en lo que respecta a la DMO, la administración en monoterapia de vitamina D tiene un efecto discreto pero beneficioso a nivel femoral, principalmente en aquellos individuos que presentan niveles más bajos de 25OHD ( $< 20$  ng/ml)<sup>(19)</sup>. Por otro lado, el aporte concomitante de calcio sí tiene un efecto preventivo no solo en cadera sino también en columna lumbar<sup>(20)</sup>.

En lo que respecta a las fracturas, la mayoría de los metaanálisis realizados en la última década han puesto de manifiesto que el uso exclusivo de vitamina D frente a placebo no reduce el riesgo de fractura<sup>(21)</sup>. Sin embargo, el análisis de subgrupos del metaanálisis realizado por Bischoff-Ferrari en el año 2012 sí mostró una prevención del conjunto de fracturas no vertebrales con la administración de dosis altas de vitamina D ( $> 800$  UI/día) de manera independiente de la suplementación con calcio y especialmente en ancianos ( $\geq 65$  años), sobre todo en los institucionalizados<sup>(22)</sup>. Por otro lado, debemos tener en cuenta que la administración de megadosis anuales de vitamina D

**La administración de vitamina D y calcio ayuda a reducir el riesgo de caídas y fracturas y su déficit es un factor de riesgo de una respuesta inadecuada al tratamiento antiosteoporótico prescrito**

(300.000-500.000 UI) pueden tener un resultado nocivo con un incremento de la incidencia de fracturas por fragilidad<sup>(21)</sup>.

El efecto de la administración conjunta de calcio y vitamina D sobre la incidencia de fracturas por fragilidad también ha sido objeto de estudio por diferentes metaanálisis<sup>(6,21)</sup>. Aunque los resultados han sido variables, de forma global existe suficiente evidencia para poder afirmar una reducción significativa de fracturas totales y de cadera cuando la suplementación con vitamina D se acompaña de un aporte suficiente de calcio<sup>(6,21)</sup>. Desde un punto de vista práctico es fundamental resaltar la importancia de obtener niveles adecuados de vitamina D (> 30 ng/ml) para asegurar que el tratamiento antiosteoporótico que administramos a nuestros pacientes tenga su máxima potencialidad en la reducción de fracturas por fragilidad<sup>(23)</sup>. En este sentido, uno de los principales factores predictores de respuesta inadecuada a la terapia antiosteoporótica y, por tanto, un condicionante del aumento del riesgo de fractura en pacientes en tratamiento es mantener niveles de 25OHD por debajo de 20 ng/ml<sup>(24)</sup>.

14

Las caídas representan un factor de riesgo mayor e independiente de fractura osteoporótica<sup>(25)</sup>. La forma activa de la vitamina D (1,25OHD<sub>2</sub>D), a través de su receptor específico (VDR), que se expresa en el músculo esquelético<sup>(6)</sup>, modula, mediante diferentes acciones genómicas y no genómicas, la función del músculo estriado con el fin de favorecer una adecuada proliferación, diferenciación y contracción de la fibra muscular. En consonancia con estos efectos biológicos, la deficiencia de vitamina D se asocia con debilidad muscular de predominio proximal por atrofia de las fibras musculares tipo II y por consiguiente con un incremento del riesgo de caídas, en particular en población anciana con niveles inferiores a 20 ng/ml<sup>(26)</sup>.

Sin embargo, en lo referente al efecto protector de la suplementación con vitamina D sobre la incidencia de caídas, los resultados de los diferentes metaanálisis publicados han sido contradictorios. En este sentido, en una revisión de 25 ensayos clínicos aleatorizados publicada en el año 2011 por la Endocrine Society, la suplementación con vitamina D con o sin calcio redujo el riesgo de caídas en un 14 % en términos generales y hasta en un 47 % en aquellos con déficit previo<sup>(27)</sup>. A su vez, recientemente, la US Task Force ha concluido que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de caídas en un 11 %<sup>(28)</sup>. Valores séricos de 25OHD por encima de 24 ng/ml parecen mostrar un mayor efecto protector<sup>(29)</sup>. Por otro lado, la última revisión de la Cochrane a este respecto y un metaanálisis secuencial de ensayos clínicos publicado por Bolland y cols. en el año 2014 no mostraron beneficio de la suplementación con vitamina D con o sin calcio sobre el riesgo de caídas en población general<sup>(30,31)</sup>. Las diferentes metodologías aplicadas para el análisis, las concentraciones séricas previas de vitamina D, la edad de los sujetos y el ámbito en el que residen podrían justificar estas discrepancias.



En este sentido, la suplementación muestra un beneficio en individuos ancianos con elevado riesgo de caídas como son los sujetos institucionalizados<sup>(32,33)</sup>. Por el contrario, la suplementación en personas mayores que residen en la comunidad no parece mostrar resultados significativos salvo posiblemente en aquellos con concentraciones más bajas de vitamina D previos al tratamiento<sup>(30,34,35)</sup>. Finalmente, al igual que ocurre con las fracturas, debemos tener en cuenta que la administración en bolos de megadosis de vitamina D también parece asociarse a un aumento de la incidencia de caídas<sup>(25)</sup>.

A modo de resumen y en base a la evidencia disponible, el grupo de trabajo de metabolismo óseo de la SEEN estableció en el año 2017 y siguiendo el sistema GRADE, las siguientes recomendaciones con respecto al efecto de la vitamina D sobre la salud ósea y el riesgo de caídas<sup>(6)</sup>:

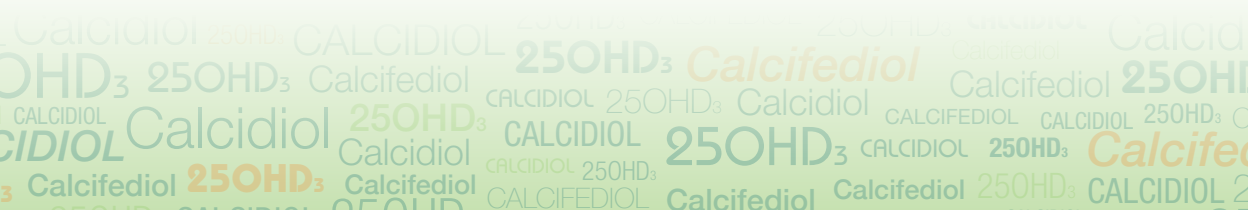
15

### **Efectos óseos en población general:**

- Recomendamos un aporte de vitamina D de 800-1.000 UI/día en personas mayores de 65 años y en personas institucionalizadas para mejorar su salud ósea y reducir el riesgo de fractura no vertebral (1⊕⊕⊕⊕).
- Sugerimos un aporte de vitamina D de al menos 800 UI/día en adultos mayores de 50 años junto a una adecuada ingesta de calcio (1.000-1.200 mg/día) para mejorar la salud ósea y reducir el riesgo de fracturas (2⊕⊕⊕⊕).
- No existen datos para recomendar la suplementación sistemática en todos los adultos menores de 50 años para obtener mejoría de la salud ósea (2⊕⊕⊕0).

### **Efectos sobre las caídas:**

- Recomendamos medir las concentraciones séricas de 25OHD en sujetos con debilidad muscular y caídas (1⊕⊕00).
- Recomendamos tratar con suplementos a pacientes que presenten déficit de vitamina D y elevado riesgo de caídas (1⊕⊕00).



# Hidroferol® tiene 42 años de experiencia en la prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D

16

**Desde su comercialización en España en 1976, Hidroferol® cuenta con más de 4 décadas de eficacia y seguridad en el tratamiento del déficit de vitamina D en población española**

En 1968 Suda *et al.*<sup>(36)</sup> identifican la molécula de 25 hidroxivitamina D en muestras de plasma de origen porcino. Ya en los estudios iniciales realizados en ratas mostró ser más efectiva que la vitamina D3 para curar el raquitismo y para estimular la absorción intestinal de calcio<sup>(37)</sup>. En base a estos resultados y de otros realizados con anterioridad que sugerían, en su conjunto, un mayor efecto metabólico de la 25OHD<sub>3</sub>, era necesario la síntesis en cantidades suficientes a nivel del laboratorio para proseguir con las

investigaciones. En este sentido, un año después, en 1969, Blunt y De Luca consiguen sintetizar 25 hidroxicolecalciferol sometiendo al metabolito colest-5,7-dien-3/3,25-di a la radiación ultravioleta<sup>(37)</sup>. La molécula sintetizada en el laboratorio era biológicamente idéntica a la aislada inicialmente del suero porcino. Las aplicaciones clínicas de este descubrimiento no tardaron en llegar y en 1970 un grupo de investigación francés publicó los beneficios observados en niños con

raquitismo deficitario tras ser tratados con diferentes dosis de 25 hidroxicolecalciferol incluida la de uso habitual en la actualidad (0,266 mg)<sup>(38)</sup>. Estos resultados fueron confirmados con posterioridad por el mismo grupo de investigación dos años más tarde<sup>(39)</sup>.

En España, Hidroferol® fue comercializado en 1976 por Laboratorios Pediátricos Juventus por lo que en 2018 se han cumplido 42 años de su uso en la prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D en población española. El 21 de diciembre de 1993 el dossier de registro fue comprado a Laboratorios Pediátricos Juventus por FAES FARMA, siendo por tanto este último el responsable de su comercialización durante los últimos 25 años. El mantenimiento de Hidroferol® a lo largo de todos estos años es fiel reflejo de la eficacia y seguridad que calcifediol muestra en el tratamiento de los pacientes con déficit de vitamina D.

doce razones para usar  
**HIDROFEROL**

## Razón 6

# El estatus de vitamina D se conoce determinando calcifediol en sangre, el principio activo que es administrado con Hidroferol®

A pesar de que la hormona biológicamente activa de este sistema endocrino es la  $1,25\text{OH}_2\text{D}$ , desde hace años existe un amplio consenso en que la medición en sangre de los niveles del metabolito 25OHD (calcifediol) es el marcador bioquímico más sensible del estatus orgánico de vitamina D. Este hecho es independiente al origen de la misma (síntesis endógena por exposición solar, ingesta dietética y/o tratamiento farmacológico)<sup>(6)</sup> y se debe a diferentes factores. En primer lugar, la 25OHD tiene una vida media más larga, de dos a tres semanas, y es la de mayor concentración en el organismo, niveles hasta 1.000 veces mayores que la  $1,25\text{OH}_2\text{D}$ . Además, la producción de esta última está estricta y hormonalmente regulada, por lo que incluso en pacientes con deficiencia severa de vitamina D pueden encontrarse concentraciones séricas de  $1,25\text{OH}_2\text{D}$  normales por el estímulo que la PTH ejerce sobre la  $1\alpha$ -hidroxilasa<sup>(1)</sup>.

Desde un punto de vista técnico, la determinación de 25OHD no es fácil por la naturaleza hidrofóbica de la molécula, la existencia de diferentes formas estructurales ( $25\text{OH}_2\text{D}_3$ ,  $25\text{OH}_2\text{D}_2$ ) y su unión a la proteína transportadora de vitamina D. A su vez, como hemos comentado con anterioridad, los ensayos comerciales disponibles a nivel asistencial tienen problemas con la exactitud, pudiendo diferir hasta un 20-25 % por encima o por debajo de los valores obtenidos con los ensayos considerados “patrón oro” realizados mediante cromatografía líquida de alta presión asociado a masas<sup>(2)</sup>. Desde el 2010 existe un esfuerzo a nivel internacional por tratar de estandarizar la determinación de 25OHD, lo cual sin duda, una vez generalizado en la asistencia clínica diaria, ayudará a resolver parte de la variabilidad observada en los resultados de los diferentes estudios llevados a cabo.

A pesar de estas limitaciones, los diferentes kits comercializados son aceptables para la práctica cotidiana y su resultado permite identificar a los pacientes con insuficiencia (< 30 ng/ml) o déficit de vitamina D (< 20 ng/ml)<sup>(7)</sup>. Algunos autores sugieren que hasta que dispongamos de técnicas adecuadamente estandarizadas y para obviar la

---

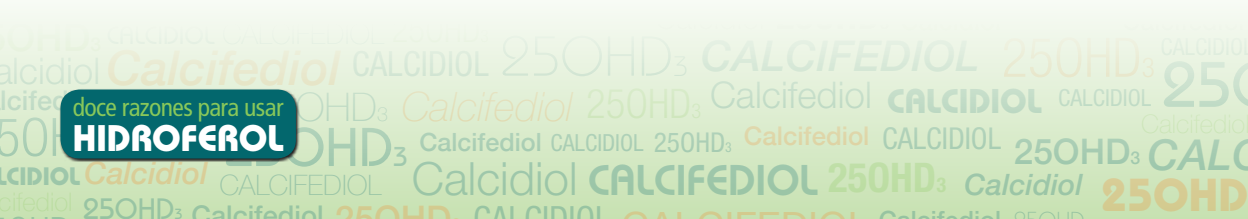
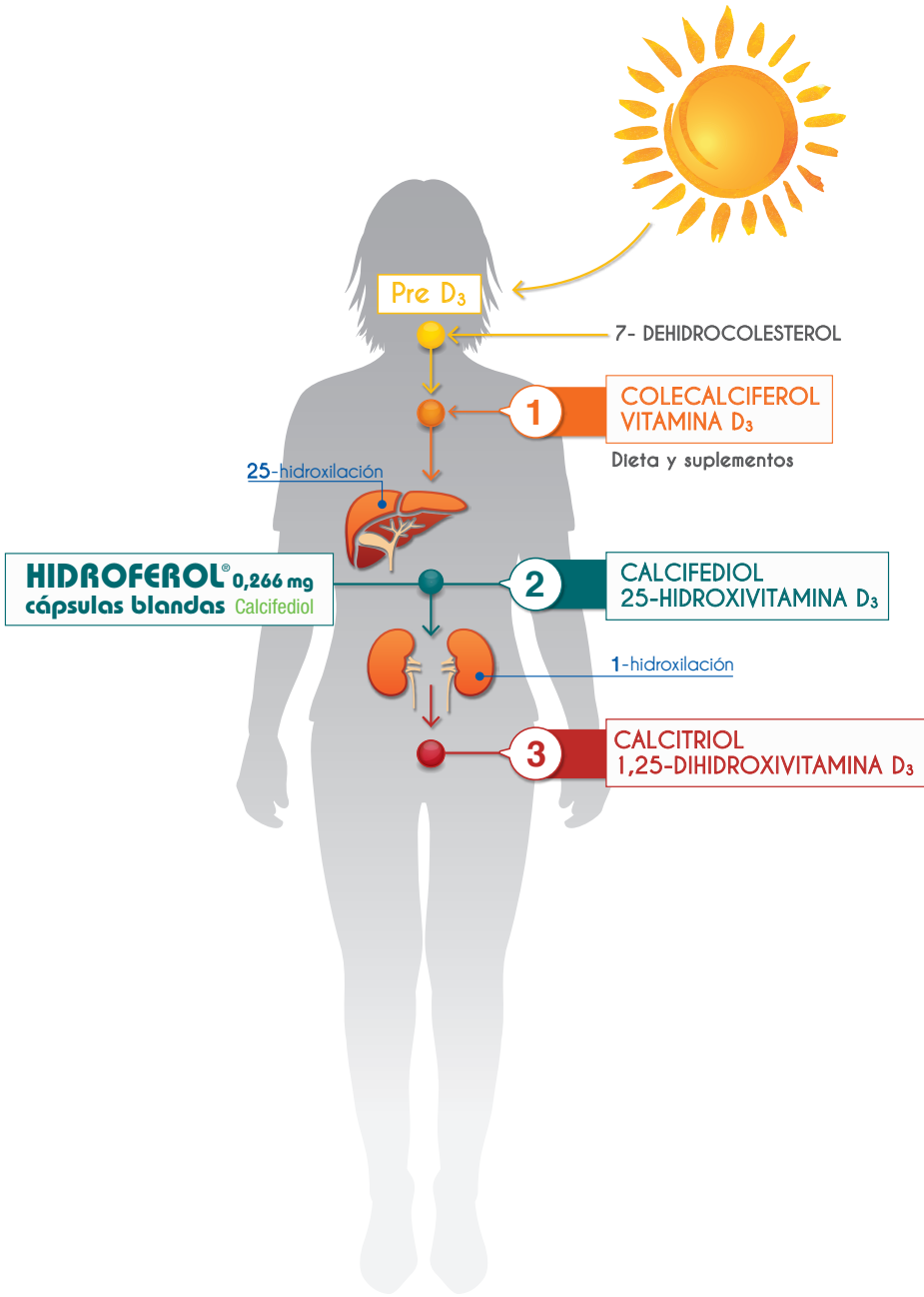
**La determinación de los niveles plasmáticos de 25OHD refleja de una manera más adecuada el estatus de esta hormona en el organismo. Esta misma molécula es el principio activo de Hidroferol®**

variabilidad de los métodos disponibles fijemos como objetivos niveles de 25OHD entre 30 y 40 ng/ml<sup>(2)</sup>.

El principio activo de Hidroferol® en su diferentes presentaciones es el 25 hidroxicoalecalciferol (25OHD) también denominado calcifediol o calcidiol y, por tanto, como hemos comentado con anterioridad, es la misma molécula que utilizamos en la práctica clínica para determinar el estatus de vitamina D en el organismo.



Figura 2. Esquema del metabolismo de la vitamina D



## Razón 8

# Su mayor potencia permite su administración en una única dosis al mes en la mayoría de los pacientes

La dosis de vitamina D a utilizar depende de una serie de factores que debemos tener en cuenta para un correcto uso de los suplementos. A este respecto, la causa y la severidad del déficit de vitamina D, así como la formulación de vitamina D que utilicemos son factores claves junto con una adecuada adherencia al tratamiento. El uso de colecalciferol, en sujetos con integridad absorptiva mantenida, se asocia por cada 100 UI, a un aumento de las concentraciones séricas de 25OHD entre un 0,7 a 1 ng/ml, siendo este incremento mayor en los pacientes con niveles más bajos de vitamina D al inicio del tratamiento. Así, la potencia biológica de la vitamina D se establece de forma que 40 UI equivalen a 1 µg de colecalciferol<sup>(42)</sup>. La potencia biológica se establece de manera que 60 UI equivalen a 1 µg de calcifediol.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que colecalciferol y calcifediol no son equipotentes. En este sentido, diferentes estudios han evaluado de manera comparativa la eficacia de colecalciferol y calcifediol en el incremento de los niveles de 25OHD en plasma. En su conjunto, podemos concluir que calcifediol es entre 3 y 6 veces más potente que colecalciferol para incrementar los niveles de 25OHD<sup>(6,40)</sup>. Esto supone que la eficacia de 1 µg de calcifediol es equivalente a la que se consigue con 3-6 µg de colecalciferol. En pacientes con requerimientos elevados de vitamina D (> 2.000 UI/día), como puede ocurrir en individuos intervenidos de cirugía bariátrica, la potencia relativa se puede incrementar hasta 8 veces<sup>(40)</sup>.

En consonancia con los resultados de los estudios realizados, en su ficha técnica se especifica que Hidroferol® está especialmente indicado para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D cuando se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo. Por ello, la dosis recomendada para la mayoría de pacientes, incluidos aquellos con osteoporosis, es de 0,266 mg (15.960 UI) al mes. Solo en poblaciones especiales (osteodistrofia renal, déficit severo o síndromes malabsortivos) pueden requerirse inicialmente posologías más frecuentes

---

**Hidroferol® es entre 3 y 6 veces más potente que colecalciferol normalizando los niveles de 25OHD. Esto permite ajustar la posología en función de las necesidades de cada paciente, siendo la administración mensual su pauta habitual más frecuente**

(semanal, quincenal) hasta alcanzar niveles adecuados de 25OHD y pasar a la dosis de mantenimiento mensual (0,266 mg)<sup>(43)</sup>.

Con respecto a colecalciferol, la ficha técnica recomienda inicialmente para la corrección del déficit de vitamina D 50.000 UI/semana durante 6-8 semanas seguido de una dosis de mantenimiento de 1.200-1.400 UI al día. En la prevención del déficit y como coadyuvante a la terapia antiosteoporótica la dosis recomendada es de 25.000 UI al mes<sup>(44)</sup>. Al igual que calcifediol, en circunstancias especiales se pueden requerir dosis mayores.

**Tabla 4. Dosis más habituales de colecalciferol y calcifediol, según fichas técnicas<sup>(43,44)</sup>**

Fármaco	Potencia biológica	Dosis para el déficit de vitamina D	Dosis como coadyuvante de osteoporosis
<b>Colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>)</b>	1 µg: 40 UI	Inicio: 50.000 UI/semana durante 6-8 semanas Mantenimiento: 1.200-1.400 UI/día	25.000 UI/mes
<b>Calcifediol (25 OH vitamina D)</b>	1 µg: 60 UI	16.000 UI/mes	16.000 UI/mes



## Razón 9

# Su eficacia es predecible y no depende de los niveles iniciales de vitamina D en sangre

Todos aquellos profesionales que tratamos de manera habitual el déficit de vitamina D somos conscientes de que a pesar de usar la misma dosis, la respuesta en términos de cambio en los niveles plasmáticos de 25OHD no es uniforme entre los diferentes pacientes. Diversos factores deben ser evaluados como responsables de esta variabilidad. Entre ellos podemos destacar la predictibilidad del suplemento utilizado y su eficacia en función de los valores basales de 25OHD. En este sentido, los diferentes ensayos clínicos llevados a cabo sugieren que colecalciferol y calcifediol no parecen comportarse igual a este respecto. Así, el incremento de los niveles séricos de 25OHD tras la ingesta oral de colecalciferol depende significativamente de sus valores basales, siendo mayor cuánto menores son sus niveles al inicio del tratamiento. A su vez, su transformación en 25OHD depende de la dosis utilizada. Así, con el uso de dosis bajas, 1 de cada tres moléculas de colecalciferol se transforman en calcifediol, sin embargo, con dosis mayores a 2.000 UI al día solo 1 de cada 8 se convertirán en 25OHD. Por tanto, no existe una relación lineal entre la dosis de colecalciferol administrada y el incremento de los niveles plasmáticos de calcifediol<sup>(40)</sup>.

Sin embargo, las características farmacocinéticas de calcifediol favorecen una relación más lineal entre la dosis utilizada y las concentraciones finales de 25OHD, siendo la respuesta terapéutica más predecible e independiente de los valores basales de 25OHD. La mayor eficacia y biodisponibilidad en la absorción intestinal de calcifediol y su menor dependencia del contenido de grasas de la dieta pueden justificar en parte este hecho<sup>(40)</sup>. El uso de suplementos con una menor variabilidad en la respuesta puede ayudar a conseguir de una manera más segura los niveles de vitamina D requeridos para una adecuada salud del organismo.

**El incremento de los niveles de 25OHD es predecible en base a la dosis de Hidroferol® administrada. Su menor variabilidad en la respuesta ayuda a conseguir los objetivos de una forma más segura**

# Consigue los objetivos de vitamina D más rápido que la vitamina D<sub>3</sub>

24

Diferentes pautas de dosificación han sido evaluadas en el tratamiento del déficit de vitamina D. De manera general, podemos concluir que independientemente del régimen utilizado (diario, semanal, quincenal, mensual) se obtienen resultados similares en las concentraciones séricas de 25OHD<sup>(45)</sup>. Sin embargo, lo que sí varía de manera significativa en función del suplemento utilizado es la rapidez en conseguir los niveles adecuados de 25OHD. A este respecto, la mayor biodisponibilidad de calcifediol, la no necesidad de conversión a nivel hepático y su mayor potencia, permite alcanzar los niveles adecuados de vitamina D en sangre de forma más rápida<sup>(46)</sup>. Este aspecto puede ser de especial relevancia en pacientes con déficit severo de vitamina D (< 10-15 ng/ml) que precisen de una normalización precoz de los niveles de esta hormona.

---

**Las características farmacocinéticas de Hidroferol® favorecen la normalización de los niveles de 25OHD de una forma más precoz, lo que puede ser importante en determinados grupos de pacientes**

## Razón 11

### La posología mensual supone hasta un 67 % de ahorro

Aunque el precio de los suplementos de vitamina D es por lo general bajo en relación al de otros tratamientos, la alta prevalencia de hipovitaminosis D obliga a tratar de ser lo más costo-efectivos posibles con el fin de favorecer la sostenibilidad del sistema sanitario. En este sentido, existen diferencias con respecto al precio entre la suplementación con calciferol y colecalciferol. Sin tener en cuenta a aquellos

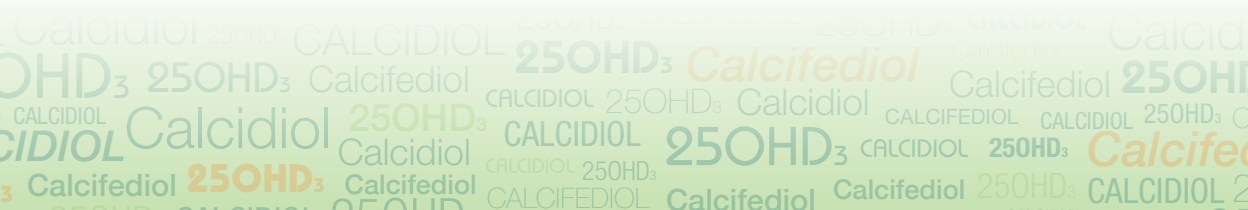
pacientes que puedan necesitar dosis mayores de las habituales, la administración mensual de 16.000 UI (0,266 mg) de calcifediol con respecto al aporte de 25.000 UI de colecalciferol cada 30 días supone un ahorro del 67 % (tabla 5)<sup>(47)</sup>. En pacientes que precisen dosis mayores de vitamina D el ahorro puede ser incluso mayor.

**Con la dosis habitual administrada mensualmente, Hidroferol® supone un ahorro de 2,6 euros por paciente al mes. En pacientes que precisen dosis mayores de vitamina D, el ahorro puede ser incluso mayor**

25

**Tabla 5. Coste mensual de la suplementación de vitamina D<sup>(47)</sup>**  
(datos del Ministerio de Sanidad)

	<b>Colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>)</b>	<b>Calcifediol (25 OH vitamina D)</b>
	25.000 UI/mes	16.000 UI/mes
<b>PVP</b>	3,9 euros/mes	1,3 euros/mes
<b>Ahorro</b>		67 %/mes



## Es el único suplemento disponible en cápsulas blandas, lo que facilita su deglución y aumenta la biodisponibilidad

26

Al margen de los suplementos de calcio y alendronato semanal que la vitamina D lleva asociados en el mismo comprimido, en el mercado nacional existen diferentes formulaciones (tabla 6) que permiten tratar a los pacientes con hipovitaminosis D de una manera individualizada en función de las características de cada individuo.

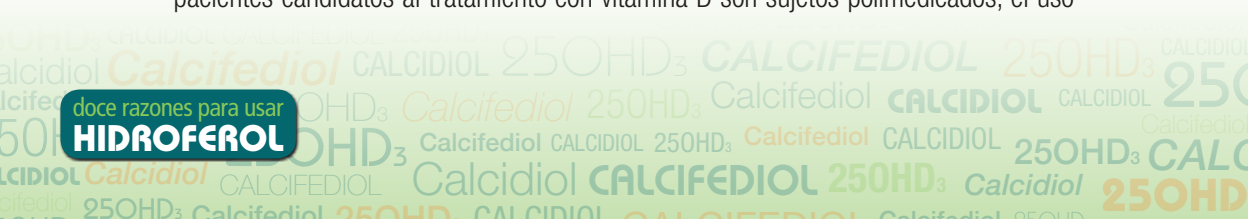
**Tabla 6. Presentaciones de vitamina D disponibles<sup>(48)</sup>**

Fármaco	Nombre	Dosis	Presentación
<b>Colecalciferol (Vitamina D<sub>3</sub>)</b>	Deltius®	25.000 UI/2,5 ml 10.000 UI/ml (1 gota= 200 UI)	Viales monodosis Envase de 10 ml
	Videsil®	25.000/50.000/100.000 UI	Ampolla monodosis
	Vitamina D <sub>3</sub> Kern Pharma	20.000 UI/10 ml (1 gota = 66 UI)	Envase de 10 o 30 ml
<b>Calcifediol (25 OH vitamina D)</b>	Hidroferol®	16.000 UI	Ampolla monodosis o cápsulas blandas
	Hidroferol® gotas	0,1 mg/ml (1 gota = 240 UI)	Envase de 10 o 20 ml

En España, no disponemos de suplementos de vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol), que solo está disponible en dosis fijas en formulaciones multivitamínicas y con dosis insuficientes para tratar el déficit. El calcitriol (1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) tiene una vida media corta y mayor riesgo de hipercalcemia por lo cual no se recomienda su uso para el tratamiento habitual del déficit de vitamina D. Su indicación se restringe a insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo y tipos especiales de raquitismos u osteomalacias.

Como en la mayoría de patologías crónicas que requieren un tratamiento a largo plazo, en el manejo de la hipovitaminosis D, la adherencia a la terapia prescrita es clave para asegurar el éxito de la suplementación. En este sentido y puesto que muchos de los pacientes candidatos al tratamiento con vitamina D son sujetos polimedicados, el uso

doce razones para usar  
**HIDROFEROL**



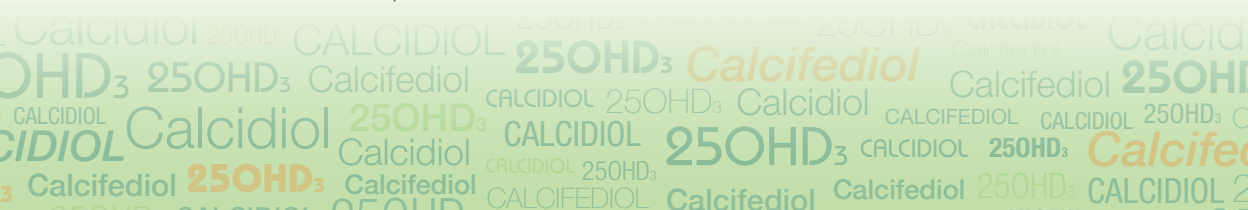


## Bibliografía

28

1. Pike JW, Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):815-43.
2. Van Schoor N, Lips P. Global Overview of Vitamin D Status. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):845-70.
3. Reyes Domínguez AI, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. La vitamina D. Fisiología. Su utilización en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2017;9(Supl 1):S5-9.
4. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:681-91.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
6. Varsavsky M, Rozas-Moreno P, Becerra-Fernández A, Luque-Fernández I, Quesada-Gómez JM, Ávila-Rubio V, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(1):7-14.
7. Gómez de Tejada MJ, Sosa-Henríquez M, Del Pino-Montes J, Jódar-Gimeno E, Quesada-Gómez JM, Cancelo-Hidalgo MJ, et al. Documento de Posición sobre las necesidades y niveles óptimos de Vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011(3);1:53-64.
8. Navarro-Valverde C, Quesada-Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6(1):S5-10.
9. Quesada-Gómez JM, Díaz-Curiel M, Sosa-Henríquez M, Malouf-Sierra J, Nogués-Solán X, Gómez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:175-7.
10. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014;39:322-50.
11. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53-8.
12. Torres del Pliego E, Nogués-Solán X. ¿Cómo utilizar la vitamina D y qué dosis de suplementación sería la más idónea para tener el mejor balance eficacia/seguridad? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6(1):S1-4.
13. Garg MK, Tandon N, Marwaha RK, Menon AS, Mahalle N. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80:41.

14. Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, Bauer DC, Cawthon PM, Cummings SR, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. *J Bone Miner Res.* 2010;25:545.
15. Lips P, van Schoor NM, Bravenboer N. Vitamin D-related disorders. In: Rosen CJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 8th ed. John Wiley & Sons, Inc, Ames; 2013.
16. Gómez de Tejada MJ. Acciones extraóseas de la vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6(1):S1-4.
17. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012;33:456.
18. DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey. Rep.* 2014;3:479.
19. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014;383:146-55.
20. Cranney A, Weiler H, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:513S-9S.
21. Reid IR. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):935-45.
22. Bischof-Ferrari H, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012;367: 40-9.
23. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):551-61.
24. Díez-Pérez A1, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res.* 2012;27(4):817-24.
25. Dhaliwal R, Aloia JF. Effect of Vitamin D on Falls and Physical Performance. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):919-33.
26. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, Lips. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2980-5.
27. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourechi MM, et al. Clinical review: the effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2997-3006.



28. LeBlanc ES, Chou R. Vitamin D and falls: fitting new data with current guidelines. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):712-3.
29. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3692.
30. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD007146.
31. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(7):573-80.
32. Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD005465.
33. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(1):147-52.
34. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Kannus P, Tokola K, Lamberg-Allardt C, et al. Exercise and Vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):703-11.
35. López-Torres Hidalgo J; Grupo ANTIVAD. Effect of calcium and vitamin D in the reduction of falls in the elderly: a randomized trial versus placebo. *Med Clin (Barc).* 2014;142(3):95-102.
36. Suda T, DeLuca HF, Schnoes HK, Blunt JW. The isolation and identification of 25-hydroxyergocalciferol. *Biochemistry.* 1969;8(9):3515-20.
37. Blunt JW, DeLuca HF, Schnoes HK. 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D3. *Biochemistry.* 1968;7(10):3317-22.
38. Balsan S. 25-Hydroxycholecalciferol: Effects in Idiopathic Vitamin D-resistant Rickets. *Calcif Tissue Res.* 1970;Suppl:45-6.
39. Balsan S, Garabedian M. 25-Hydroxycholecalciferol. A comparative study in deficiency rickets and different types of resistant rickets. *J Clin Invest.* 1972;51(4):749-59.
40. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int.* 2018;29(8):1697-711.
41. Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011; 3:235.
42. Heaney RP, Armas LA. Quantifying the vitamin D economy. *Nutr Rev.* 2015;73(1):51-67.





**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. **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 podrá 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 el requerimiento de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Via oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. -Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalcemia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina)-Litiasis cálcica-Hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se 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-hidroxiolasa va a activarse por la paratormona, 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 cálculo. 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-dehidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la función 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 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. **-Verapamil:** 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 a 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: nefrocalcosis y deterioro de la función renal (con poliuria, poliipsia, nicturia y prurito). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hipofosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, poliipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retraso del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodilísis 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 Leiza (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).

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



# HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

## La vitamina D referencia

✓ 4-5 veces más efectivo  
que colecalciferol<sup>1</sup>

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

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

### HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

Una posología  
de 1 cápsula al  
mes supone un  
**67%**  
de ahorro<sup>3\*</sup>

10 cápsulas blandas



Fácil  
deglución

Sin  
lactosa

Apto para  
celíacos

Apto para  
diabéticos



## La vitamina D todos

**PRESCRIPCIÓN POR PRINCIPIO ACTIVO:**  
Calcifediol 0,266 mg 10 cápsulas blandas CN: 707348.2