

Guía de Guías

Vitamina



Dra. María Cortés

Dr. Esteban Jódar

DENOMINACIONES O FORMAS DE LA VITAMINA D

Ergocalciferol

Vitamina D₂

Colecalciferol
o calciferol

Vitamina D₃

Calcifediol
o calcidiol

25-OH-Vitamina D
o 25-OH-Vitamina D₃

Calcitriol
o vitamina D activa

1,25-OH-Vitamina D
o 1,25-OH-Vitamina D₃

EQUIVALENCIAS

1 microgramo de coilecalciferol
equivale a 40 UI

1 microgramo de calcifediol
equivale a 60 UI

Guía de Guías

Vitamina



Dra. María Cortés Berdonces

*Departamento de Endocrinología y Nutrición Clínica.
Hospital Quiron Salud Ruber Juan Bravo. Profesora Asociada
de Endocrinología. Universidad Europea de Madrid*

Dr. Esteban Jódar Gimeno

*Departamento de Endocrinología y Nutrición Clínica. Hospitales
Quiron Salud Madrid, San José y Ruber Juan Bravo. Profesor
Titular de Endocrinología. Universidad Europea de Madrid*



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

DEPÓSITO LEGAL: M-5244-2018 Publicación financiada por FAES FARMA

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

Índice

Introducción.....	5
Cribado del déficit de vitamina D.....	7
Valoración del estado del sistema hormonal D.....	9
Recomendaciones de ingesta-suplementación de vitamina D	13
Reflexiones finales	23
Bibliografía.....	24

Introducción

El mejor conocimiento de los efectos beneficiosos de la vitamina D y de sus potenciales riesgos ha hecho que diferentes sociedades científicas emitan sus recomendaciones en niveles adecuados de vitamina D, medidas para corregir los déficits e ingestas adecuadas. En el siguiente documento expondremos el planteamiento realizado por las guías de práctica clínica seleccionadas que, aunque en ocasiones parezcan distintos, en muchos puntos son coincidentes.

Estas guías se centran en el déficit de vitamina D y su reemplazo como hormona más que su sustitución en enfermedades específicas como ocurre en otras guías. Analizamos las recomendaciones de:

■ **Endocrine Society:**

La sociedad norteamericana de Endocrinología publica su guía de práctica clínica en 2011, dirigida sobre todo a individuos en riesgo de déficit de vitamina D y favorable a la suplementación en busca de beneficios esqueléticos⁽¹⁾.

■ **Institute of Medicine (IOM):**

Organismo encargado de sentar las ingestiones dietéticas de referencia en los Estados Unidos. En 2011 publica un documento donde establece unas ingestas recomendadas de vitamina D para la población general, junto a las de calcio⁽²⁾.

- **International Osteoporosis Foundation (IOF):**

En 2010 publica un documento de recomendaciones sobre vitamina D para personas mayores de 65 años de edad⁽³⁾.

- **Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)** y sociedades afines, representantes de otras 11 sociedades científicas implicadas en el manejo de la vitamina D:

Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas, Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Reumatología, Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física y la Sociedad Iberoamericana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral; publican un documento de consenso en 2011⁽⁴⁾.

- **Grupo de Metabolismo Óseo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN):**

Este grupo publica, a inicios de 2017, unas recomendaciones sobre vitamina D para población general, que son las de publicación más reciente en España⁽⁵⁾.

Cribado del déficit de vitamina D

Hoy en día, la insuficiencia/deficiencia de vitamina D constituye una aparente epidemia en todo el mundo que afecta a más de la mitad de la población, y ha sido descrita en niños, jóvenes, adultos, mujeres gestantes y posmenopáusicas, y ancianos.

A nivel mundial, un 88 % de la población tiene concentraciones plasmáticas de 25OHD (25-hidroxivitamina D) por debajo de 30 ng/ml, un 37 % valores por debajo de 20 ng/ml y hasta un 7 % tienen valores medios inferiores a 10 ng/ml; en España los datos son muy similares⁽⁵⁾.

Tabla 1. Candidatos a cribado de déficit de vitamina D⁽¹⁾

Raquitismo	Adultos y niños afroamericanos e hispanicos
Osteomalacia	
Osteoporosis	Mujeres embarazadas o con lactancia materna
Enfermedad renal crónica	
Fallo hepático	Adultos mayores con historia de caídas
Síndromes malabsortivos:	Adultos mayores con historia de fractura no traumática
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis quística • Enfermedad inflamatoria intestinal • Enfermedad de Crohn • Cirugía bariátrica • Enteritis rádica 	Niños y adultos obesos (índice de masa corporal >30 kg/m ²)
Hiperparatiroidismo	Enfermedades granulomatosas:
Medicación:	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidosis • Tuberculosis • Histoplasmosis • Coccidiomicosis • Beriliosis
<ul style="list-style-type: none"> • Medicación antiepiléptica • Glucocorticoides • Tratamiento del SIDA • Antifúngicos como ketoconazol • Colestiramina 	Algunos linfomas

Endocrine Society

Recomiendan el cribado de déficit de vitamina D en individuos en riesgo de deficiencia, pero no el poblacional. Los candidatos a cribado están recogidos en la Tabla 1; serían aquellos grupos de personas con alto riesgo de carencia de vitamina D y en quienes se podría esperar una pronta respuesta a la optimización del estado de vitamina D.

IOF

Las recomendaciones de la IOF van dirigidas a adultos ancianos. Se recomienda el cribado de déficit de vitamina D en individuos de alto riesgo como obesos, personas con osteoporosis, exposición limitada al sol (personas institucionalizadas o confinados al hogar), malabsorción y aquellas poblaciones no europeas conocidas como de alto riesgo de déficit (Oriente Medio y Asia Meridional).

Grupo de Metabolismo Óseo de la SEEN

No recomiendan el cribado universal del déficit de vitamina D, sí en individuos con factores de riesgo. Entre ellos incluyen a los casos de la Tabla 1 y además pacientes hospitalizados en largos periodos de tiempo, ancianos institucionalizados, inmovilización prolongada y enfermedades cutáneas que limitan la exposición al sol.

Valoración del estado del sistema hormonal D

Las principales formas bioquímicas de la vitamina D son la vitamina D₃ (colecalfiferol) y la vitamina D₂ (ergocalciferol). Estas formas son hidroxiladas en primer lugar en la posición 25 de la molécula, mediante la 25-hidroxilasa hepática, originándose el 25-hidroxicolecalciferol (25OHD), también denominado calcifediol o calcidiol. Posteriormente, en las células tubulares renales, se produce otra hidroxilación por la 1 α -hidroxilasa que genera la 1,25-dihidroxitamina D (1,25OHD₂), el metabolito hormonalmente más activo de este sistema endocrino.

La definición de concentraciones adecuadas para la 25OHD sigue siendo motivo de controversia entre las distintas sociedades, entre otras cosas dada la variabilidad entre los laboratorios y los distintos métodos disponibles para su medición.

Endocrine Society

Para el estudio recomiendan la medición de 25OHD, y no la 1,25OHD₂ ya que no refleja realmente el estatus de vitamina D. Esta última es útil en alteraciones heredadas del metabolismo de la vitamina D y del fosfato. Definen la deficiencia de vitamina D como niveles menores de 20 ng/ml y la insuficiencia como niveles entre 21-29 ng/ml. Para el tratamiento y prevención del déficit de vitamina D recomiendan el uso de vitamina D₂ o D₃. No contemplan el uso de 25OHD porque no es un tratamiento disponible en Norteamérica.

IOM

La 25OHD es un marcador útil del nivel de vitamina D que incorpora síntesis endógena de la exposición solar, ingesta dietética de alimentos, productos suplementados y/o suplementos y otros factores. Concluyen que los niveles de 25OHD de 16 ng/ml cubren los requerimientos de aproximadamente la mitad de la población, y niveles de 20 ng/ml cubren los de al menos el 97,5 % de la población.

IOF

Para la valoración del déficit de vitamina D en personas de riesgo recomiendan la medición de la 25OHD. Ocho de los diez miembros del grupo de trabajo de la IOF consideraron que 30 ng/ml es el nivel objetivo apropiado de 25OHD en individuos mayores para obtener beneficios óseos y reducción de fracturas. Los otros dos miembros consideraron que el objetivo debía ser de 20 a 30 ng/ml. Añaden además que 30 ng/ml es el mayor nivel de 25OHD asociado a la máxima supresión de hormona paratiroidea (PTH).

El nivel de vitamina D para obtener beneficios extraóseos no se conoce aún y se necesitan más estudios. Para la suplementación recomiendan el uso de vitamina D3 siempre que esté disponible; nuevamente la 25OHD no está entre las preferencias al no estar disponible en algunas zonas.

Consenso SEIOMM y sociedades afines

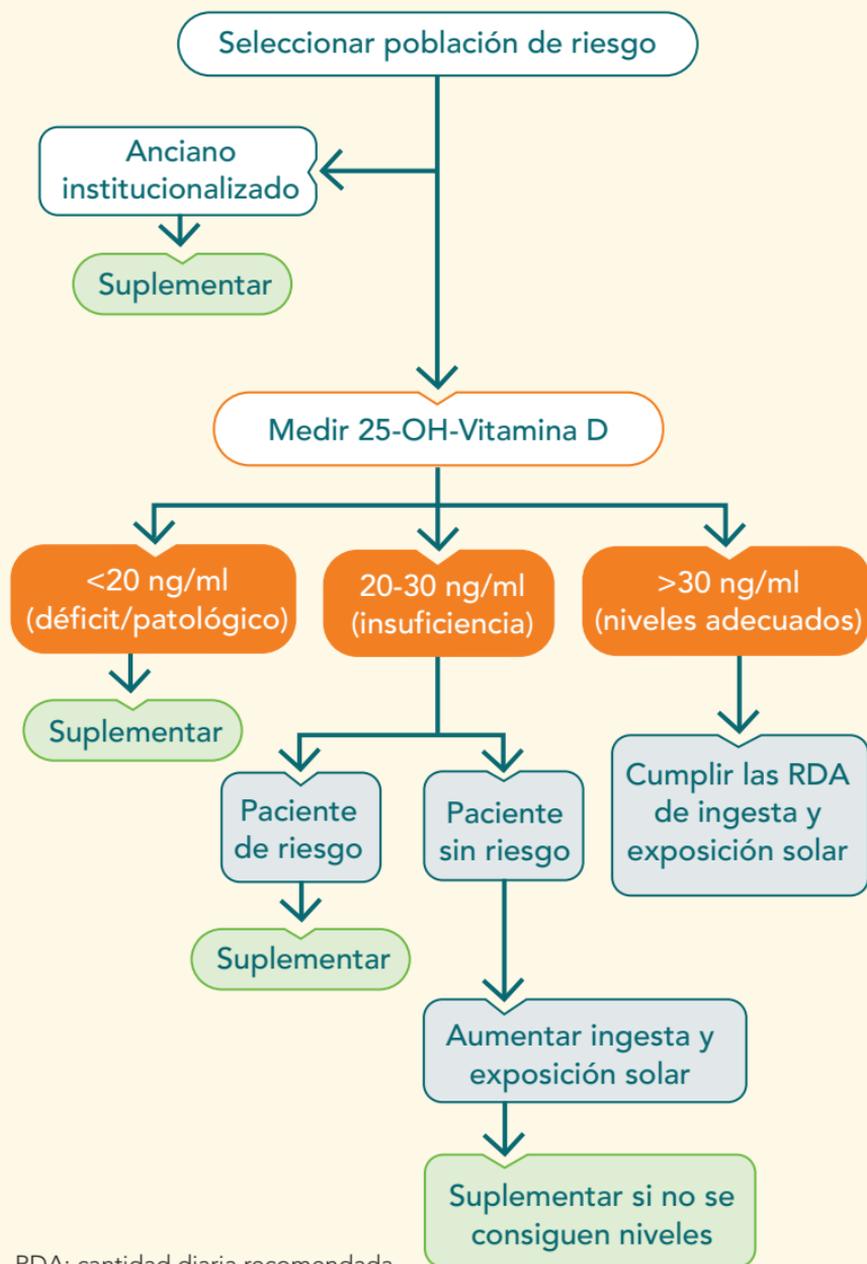
El principal indicador del sistema hormonal D es la 25OHD. Consideran niveles óptimos de vitamina D entre 30 y 75 ng/ml, y que son claramente patológicos niveles inferiores a 20 ng/ml.

Grupo de Metabolismo Óseo de la SEEN

Recomiendan la medición de la 25OHD para valorar el déficit de vitamina D por ser el mejor indicador del estatus de vitamina D. Sugieren mantener concentraciones séricas entre 30 y 50 ng/ml para asegurar beneficios óseos, manteniendo un adecuado perfil de seguridad y minimizando la inexactitud observada con los diferentes ensayos comercializados. No existen evidencias aún de que dosis mayores lleguen a producir beneficios extraóseos.

Para tratar el déficit de vitamina D recomiendan el uso de vitamina D₃ o de 25OHD. No se habla del uso de vitamina D₂ en estas guías por no estar disponible en formulaciones libres en España. En España disponemos de preparados de vitamina D₃, 25OHD y 1,25OH₂D, siendo los dos primeros los indicados para el tratamiento del déficit. Se debe tener en cuenta que la vitamina D₃ y la 25OHD no son equipotentes; la 25OHD es de 3 a 6 veces más potente para elevar las concentraciones séricas de 25OHD que la vitamina D₃.

Algoritmo para el manejo de la vitamina D en España



Recomendaciones de ingesta-suplementación de vitamina D

ENDOCRINE SOCIETY

El comité de la *Endocrine Society* sugirió que las recomendaciones de la IOM (*Recommended Dietary Allowance – RDA*) podrían ser inadecuadas para pacientes en riesgo de deficiencia de vitamina D, por presentar alguna condición subyacente o fármaco que le predispongan al déficit. Así, las dosis recomendadas para obtener beneficios óseos son similares a las RDA de la IOM, sin embargo, las dosis para pacientes con déficit y para mantener niveles mayores de 30 ng/ml son mayores.

Recomendaciones usando la escala GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*)

- Dosis recomendadas de vitamina D para obtener **beneficios óseos**, en función muscular y beneficios extraóseos.
- Dosis de vitamina D2 o D3 para la **corrección del déficit** de vitamina D detectado en pacientes en riesgo y alcanzar niveles mantenidos por encima de 30 ng/ml. No contemplan el uso de 25OHD por no estar disponible en Norteamérica.
- **Límite máximo de vitamina D** que no se debe exceder sin supervisión médica (UL, *upper limit*).



NIÑOS

- ◆ **Niños 0-1 año:** requieren 400 UI/día para obtener beneficios óseos y extraóseos. UL de 1.000 UI en menores de 6 meses y 1.500 UI en mayores de 6 meses.
- ◆ **Niños 1-18 años:** requieren 600 UI/día para obtener beneficios óseos y extraóseos. UL de 2.500 UI/día en 1-3 años, UL de 3.000 UI/día en 4-8 años y UL de 4.000 UI/día en mayores de 8 años.
- ◆ **Dosis de vitamina D3 o D2 para la corrección del déficit en niños de 0-18 años:** 2.000 UI al día o 50.000 semanales durante 6 semanas y luego, para mantener niveles estables de 25OHD por encima de 30 ng/ml, se requerirían dosis de hasta 1.000 UI/día.



ADULTOS

- ◆ **19-50 años:** requieren al menos 600 UI/día de vitamina D para maximizar la salud ósea y la función muscular, pero se desconoce si son dosis suficientes para obtener beneficios extraesqueléticos de la vitamina D.

Para elevar de forma mantenida los niveles por encima de 30 ng/ml se requerirían al menos 1.500-2.000 UI/día.

- ◆ **50-70 años:** requieren al menos 600 UI/día para maximizar la salud ósea y la función muscular. Se desconoce si estas dosis son suficientes para producir beneficios extraóseos asociados.
- ◆ **Más de 70 años:** requieren al menos 800 UI de vitamina D para maximizar la salud ósea y la función muscular. Igualmente se desconoce si es suficiente para obtener beneficios extraóseos.

- ◆ Entre los pacientes mayores de 65 años recomiendan dosis mayores de 800 UI para **prevenir caídas y fracturas**.
- ◆ Para el **tratamiento del déficit de vitamina D en adultos** sugieren dosis de 6.000 UI/día o 50.000 UI a la semana durante 8 semanas. Mantener luego dosis de 1.500-2.000 UI para conseguir un nivel de 25OHD mayor de 30 ng/ml.
- ◆ El límite máximo permitido sin supervisión de la medicación en adultos es de 10.000 UI/día.



Sugieren que las mujeres embarazadas y lactantes requieren al menos 600 UI de vitamina D y que serían necesarias al menos 1.500-2.000 UI para mantener niveles por encima de 30 ng/ml. UL de 10.000 UI/día.



- ◆ Niños y adultos obesos, pacientes con medicación que afecta al metabolismo de la vitamina D como anticonvulsivantes, glucocorticoides, antifúngicos como ketoconazol y medicaciones para el SIDA deben recibir al menos dos o tres veces más vitamina D para cumplir con los requerimientos.
- ◆ Para el tratamiento del déficit de vitamina D se requieren al menos 6.000-10.000 UI al día y para mantener niveles mayores de 30 ng/ml al menos 3.000-6.000 UI/día.

La IOM establece las RDI (*Dietary Reference Intakes*) para la vitamina D. La ingesta dietética de referencia incluye varios valores que sirven de guía para la ingesta adecuada de un nutriente específico, de acuerdo con la edad, género y condición fisiológica concreta, con el fin de mantener un buen estado de salud.

Para el cálculo de las RDI se identifican los objetivos de salud o indicadores relacionados con la vitamina D, en este caso se usó la salud ósea, excluyendo otros parámetros como caídas o efectos extraóseos.

Valores incluidos en las RDI de vitamina D

- **Requerimientos medios estimados:**
Estimated Average Requirement (EAR) que corresponden a las necesidades medias de ingesta de la población.
- **Cantidad diaria recomendada:**
Ingesta que cubre los requerimientos de al menos el 97,5 % de la población (RDA).
- **Límite de ingesta máximo (*Upper intake Level –UL–*)**
ingesta diaria máxima sin riesgo de intoxicación.

Como podemos entender, los objetivos de la IOM fueron establecer unas ingestas dietéticas de referencia para personas sanas en Norteamérica y no dar valores de suplementación con vitamina D en pacientes con déficit o en riesgo de déficit de vitamina D causado por distintas enfermedades o fármacos.

En la Tabla 2 se muestra un resumen de algunas fuentes de vitamina D que podemos usar para alcanzar estas RDI.

Las recomendaciones de la IOM se basan en la ausencia de evidencia de beneficios de concentraciones de 25OHD superiores a 20 ng/ml y en los potenciales riesgos que tendrían niveles superiores a estos.

Ingesta diaria recomendada de vitamina D para alcanzar los requerimientos del 97,5 % de la población (RDA) en los distintos grupos de edad y el UL según la IOM

- **De 1-70 años:** RDA 600 UI/día. El UL en niños de 1-3 años es 2.500 UI/día, para 4-8 años de 3.000 UI/día y en mayores de 9 años y hasta los 70 de 4.000 UI/día.
- **Más de 70 años:** RDA 800 UI/día y UL 4.000 UI/día.
- **Embarazadas y lactantes:** RDA 600 UI/día y UL 4.000 UI/día.
- **En niños de 0-1 años** no se ha podido establecer RDA por falta de evidencia, por lo que se estima un nivel adecuado de ingesta (IA) que en niños de 0-1 año se establece en 400 UI/día, con un UL de 1.000 UI/día hasta los 6 meses y de 1.500 UI/día de 6-12 meses.

Tabla 2. Fuentes naturales de vitamina D⁽¹⁾

FUENTES NATURALES	CONTENIDO EN VITAMINA D ₂ Y D ₃
Aceite de hígado de bacalao	400-1.000 UI/cucharilla (vit. D ₃)
Salmón fresco salvaje	600-1.000 UI/100 g (vit. D ₃)
Salmón fresco de cultivo	100/250 UI/100 g (vit. D ₃ y D ₂)
Salmón enlatado	300-600 UI/100 g (vit. D ₃)
Sardinas enlatadas	300 UI/100 g (vit. D ₃)
Caballa enlatada	250 UI/100 g (vit. D ₃)
Atún enlatado	236 UI/100 g (vit. D ₃)
Champiñones Shiitake frescos	100 UI/100g (vit. D ₂)
Champiñones Shiitake secados al sol	1.600 UI/100 g (vit. D ₂)
Yema de huevo	20 UI/yema (vit. D ₃ o D ₂)
Radiación solar UVB	La exposición de brazos y piernas a 0,5 MED (<i>minimal erythematol dose</i>) es equivalente a la ingesta de 3.000 UI de vit. D ₃
ALIMENTOS SUPLEMENTADOS	CONTENIDO EN VITAMINA D ₂ Y D ₃
Leche suplementada	100 UI/250 ml (vit. D ₃)
Zumo de naranja suplementado	100 UI/250 ml (vit. D ₃)
Fórmulas infantiles	100 UI/250 ml (vit. D ₃)
Yogures suplementados	100 UI/250 ml (vit. D ₃)
Mantequilla suplementada	56 UI/100 g (vit. D ₃)
Margarina suplementada	429 UI/100 g (vit. D ₃)
Quesos suplementados	100 UI/100 g (vit. D ₃)
Cereales de desayuno suplementados	100 UI/porción (vit. D ₃)

Vit.: vitamina

CONSENSO SEIOMM Y SOCIEDADES AFINES

Como respuesta a cuáles son los requerimientos de vitamina D, establecen que son aquellos que aseguran los niveles óptimos séricos de 25OHD, siendo la forma de adquirir estos niveles la exposición solar adecuada, la alimentación y los suplementos de vitamina D.

En ancianos institucionalizados, debido a la gran dificultad de alcanzar niveles necesarios a través de medias higiénico-dietéticas, se deben utilizar suplementos de vitamina D.

Recomendaciones SEIOMM/sociedades afines para alcanzar niveles óptimos

- Niños y adolescentes: 400-600 UI/día.
- Mujeres posmenopáusicas: 600-800 UI/día.
- Ancianos: 800-1.000 UI/día.
- Pacientes con osteoporosis: 800-1.000 UI/día.
- Pacientes fracturados: 800-1.000 UI/día.
- Pacientes que reciben corticoides: 800-1.000 UI/día.

Cuando existe déficit de vitamina D, estas dosis deben ser superiores para poder alcanzar niveles óptimos. En el caso de fractura osteoporótica de cadera, debido a la alta prevalencia de déficit, si no se pueden medir los niveles de 25OHD, se recomienda el uso de dosis mayores a 800-1.000 UI/día.

INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION (IOF)

Las recomendaciones de la IOF van dirigidas a **adultos ancianos**; para alcanzar niveles de 30 ng/ml requieren de 800 a 1.000 UI/día.

Las dosis varían entre individuos según el nivel de vitamina D que presenten antes del tratamiento, el índice de masa corporal, la exposición solar y otros factores no identificados.

Una ingesta menor de 800 UI/día puede ser adecuada en individuos con exposición solar regular y efectiva, mientras que individuos obesos, con osteoporosis, institucionalizados, con malabsorción y poblaciones no europeas de alto riesgo pueden requerir dosis de hasta 2.000 UI/día.

GRUPO DE METABOLISMO ÓSEO SEEN

Las recomendaciones están dirigidas a **población general española**.

Sugieren una ingesta diaria de 600 UI de vitamina D en menores de 70 años y de 800 UI para mayores de 70 años. En personas mayores de 65 años y personas institucionalizadas recomiendan un aporte de 800-1.000 UI.

Establecen que no existe suficiente evidencia para el uso de suplementos de vitamina D con el fin de obtener beneficios extraóseos.

Suplementación en POBLACIONES ESPECIALES

Dosis

- La recomendada por las guías

Régimen

- Diario
- Semanal
- Mensual
- Bimensual
- No se recomiendan megadosis anuales por mayor riesgo de caídas y fracturas

Formulación

- Colecalciferol
- Calcifediol (de 3 a 6 veces más potente para elevar concentraciones séricas de 25OHD₃)

Suplementación por DÉFICIT

Dosis

- Según causa y severidad
- 100 UI de vitamina D₃ suben concentraciones séricas de 25OHD un 0,7-1 ng/ml. Más en pacientes con déficit severo. Menos si hay malabsorción

Régimen

- Diario
- Semanal
- Mensual
- Bimensual
- No se recomiendan megadosis anuales por mayor riesgo de caídas y fracturas

Formulación

- Colecalciferol
- Calcifediol (de 3 a 6 veces más potente para elevar concentraciones séricas de 25OHD₃)

Presentaciones de vitamina D disponibles en España

Principio activo	Nombre fármaco	Concentración	Presentación	
Colecalciferol (Vitamina D ₃)	Deltius®	25.000 UI/2,5 ml	Vial monodosis	
	Deltius®	10.000 UI/ml 1 gota=200 UI	Gotas orales	
	Vitamina D ₃ Kern Pharma®	20.000 UI/10 ml 1 gota=66 UI	Gotas orales	
Calcifediol (25-OH- vitamina D)	Hidroferol® 0,266 mg	16.000 UI/vial o cápsula	Viales o cápsulas blandas	
	Hidroferol® choque 3 mg	180.000 UI/vial	Vial monodosis	
	Hidroferol® gotas	0,1 mg/ml 1 gota=240 UI	Gotas orales	

Reflexiones finales

¿A quién realizar el cribado?

Parece que hay consenso en hacer cribado del déficit de vitamina D en personas en riesgo y no en población general. Las personas candidatas quedan resumidas en la Tabla 1.

Para el cribado hay unanimidad en usar la medida de 25OHD, sin embargo, no hay acuerdo en la definición de concentraciones adecuadas de 25OHD, el punto de corte varía entre las distintas sociedades científicas como ya se ha comentado. La IOM propone valores por encima de 20 ng/ml, mientras que la IOF propone 30 ng/ml, apoyado por la *Endocrine Society*, SEEN y SEIOMM entre otras sociedades científicas de otros países.

¿Con qué suplementar?

Para la suplementación de vitamina D disponemos de vitamina D₃, D₂ y 25OHD. Algunas sociedades no incluyen la 25OHD en sus recomendaciones para suplementación, ya que no está disponible en todos los países. Sí está en cambio incluida entre las recomendaciones de las sociedades españolas.

¿Qué dosis son las recomendadas?

En cuanto a la ingestión de vitamina D, las dosis recomendadas por las distintas sociedades para obtener beneficios óseos son muy similares a las RDA de la IOM. Sin embargo, las dosis recomendadas para tratamiento de pacientes con déficit de vitamina D y para mantener concentraciones superiores a 30 ng/ml son mayores que las recomendadas como RDA por la IOM, y es en estos casos cuando tendremos que usar suplementos para conseguir alcanzar los requerimientos.

La mayoría coincidimos en que no tenemos suficiente evidencia científica para recomendar la suplementación con vitamina D a dosis altas para conseguir beneficios extraóseos.

En adultos jóvenes se deben alcanzar las RDA mediante exposición solar e ingesta (unas 600 UI/día), y hacer cribado solo cuando exista riesgo de déficit.

En ancianos, sobre todo institucionalizados, existe un consenso en la necesidad de suplementación con vitamina D (unas 800-1.000 UI/día) debido a la exposición solar limitada.

Bibliografía

1. 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;96:1911-30.
2. IOM (Institute of Medicine). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D* Washington, DC: The National Academies Press.; 2011.
3. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GH, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010; 21(7):1151-4.
4. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jodar 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.
5. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez Jm, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* 2017;64(S1):7-14.

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D todos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). **Excipientes con efecto conocido:** Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** **Posología.** La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol: • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal. • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Vía oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. - 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-hidroxilasa 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

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D todos

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 cardiacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardiacas. - **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. - **Verapamil:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e 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 cardiacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardiacas. **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 calcio 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: inroreia, 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, hipotonia

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D todos

(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 pueden ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06.

Mecanismo de acción. La vitamina D tiene dos formas principales: D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalciferol). La vitamina D₃ se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D₃ debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos destinatarios (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. **Efectos farmacodinámicos.** La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroideas: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** **Absorción.** El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75-80%. **Distribución.** El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (62,5 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por periodos prolongados. La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que la dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar a lo largo del tratamiento. **Eliminación.** El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de Al-Al o en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia). **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 Euros (PVP IVA).

