

Dr. Antonio Escribano Zafra

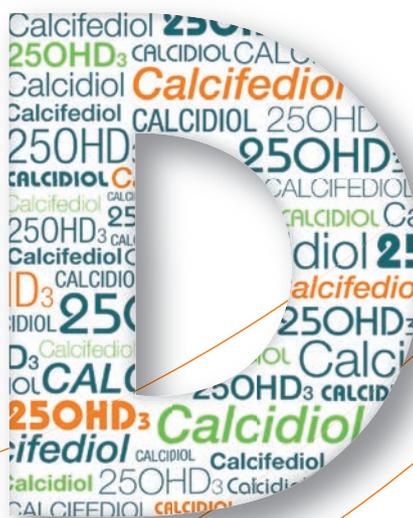
Cátedra de Nutrición Deportiva (UCAM),
Facultad de Farmacia y Nutrición (UNAV), Unidad de
Nutrición, Metabolismo y Composición Corporal (RFEF)



Recomendaciones en la práctica clínica

Déficit de VITAMINA D

en Medicina Deportiva



Coordinador

Dr. Esteban Jódar Gimeno



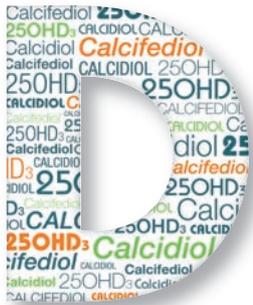
2019 • MEDICAL & MARKETING COMMUNICATIONS
C/ Barbadillo 4, 1ª planta - oficina 7 • 28042 Madrid

www.medicalandmarketing.es

DEPÓSITO LEGAL: • ISBN: 978-84-09-08927-7

Publicación financiada por FAES FARMA • Fecha de elaboración del material. Enero 2019

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



Déficit de VITAMINA D

en Medicina Deportiva

Dr. Antonio Escribano Zafra¹

Dr. Antonio Escribano Ocón²

Dr. José Manuel Quesada Gómez³

¹Cátedra de Nutrición Deportiva-UCAM (Murcia), Facultad de Farmacia y Nutrición (Universidad de Navarra-UNAV) – Unidad de Nutrición, Metabolismo y Composición Corporal, Real Federación Española de Fútbol (RFEF).

²Medicina Interna. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Cátedra de Nutrición Deportiva-UCAM (Murcia).

³CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de componentes como fuerza, potencia, velocidad, resistencia, equilibrio y rendimiento aeróbico son fundamentales para asegurar un rendimiento óptimo en el deportista. Desde una aproximación nutricional, los deportistas precisan una dieta equilibrada que proporcione el aporte energético y los micro y macronutrientes necesarios para adecuar el rendimiento muscular a estos objetivos.

La *American Dietetic Association*, *Dietitians of Canada* y el *American College of Sports* publicaron un documento de posicionamiento sobre actividad física, rendimiento deportivo y recuperación tras el ejercicio mediante una nutrición óptima⁽¹⁾. Después de un análisis riguroso, sistemático y basado en la evidencia científica, emitieron una serie de recomendaciones encaminadas a la selección de alimentos, reposición líquida, momento de la ingesta, opciones de suplementos y ayudas ergogénicas adecuadas para cumplir con las necesidades derivadas del entrenamiento y competición. También aportaban información sobre la evaluación de la composición corporal, así como estrategias para el cambio de peso. Sin embargo, paradójicamente, no indican la necesidad concreta de suplementar con vitaminas y micronutrientes⁽¹⁾.

El aumento de actividad enzimática durante el ejercicio hace a los deportistas más susceptibles de presentar déficit en vitaminas que la población sedentaria⁽²⁾. En las últimas décadas, la «vitamina» D ha generado un creciente interés, no

solo en el entorno sanitario, sino también en el conjunto de la población. De hecho, anualmente se publican más de 4.500 artículos sobre vitamina D, muchos de los cuales se enmarcan en la medicina deportiva; lo cual refleja la importancia creciente de la vitamina D en dicho ámbito y la sensibilización de los profesionales sobre la importancia de su conocimiento⁽³⁾.

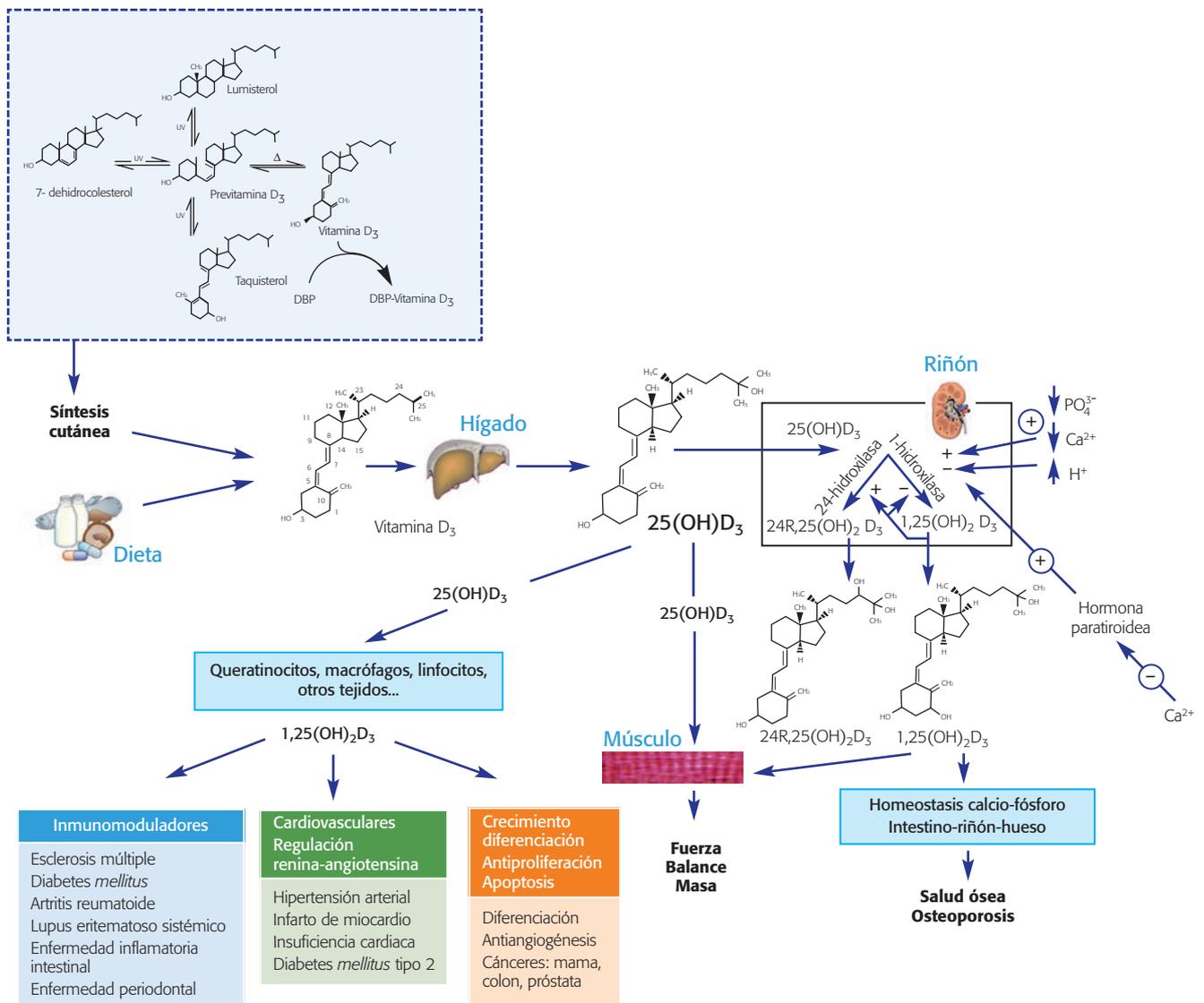
En 1922, en la Universidad Johns Hopkins de Baltimore, el profesor McCollum descubrió un factor capaz de curar el raquitismo, enfermedad caracterizada por debilidad muscular, mineralización ósea disminuida y deformidades esqueléticas. Lo denominó «vitamina» D, siguiendo el orden alfabético de otras vitaminas identificadas hasta el momento⁽⁴⁾, aunque, en sentido estricto, no es una vitamina. Vitamina es el nombre genérico de ciertas sustancias orgánicas indispensables para la vida que los humanos no pueden sintetizar y que, por ello, han de adquirir, ya formadas, con los alimentos; y la «vitamina» D puede ser sintetizada en la piel por acción de los rayos ultravioleta del sol.

Actualmente, la seguimos denominando «vitamina» por costumbre y conveniencia, pero en realidad se trata de un sistema endocrino esteroideo –el sistema endocrino de la vitamina D (SEVD)⁽⁵⁾– con importantes acciones biológicas, no solo sobre la salud ósea y muscular, sino sobre todo el organismo en su conjunto⁽⁶⁾.

El SEVD se desarrolló en el curso de la evolución, antes que otras hormonas esteroideas, siendo fundamental, primero para defender de la luz ultravioleta solar al primitivo plancton marino, y luego en la adaptación de los vertebrados del paso

Figura 1

Sumario del metabolismo del sistema endocrino de la vitamina D



del mar a tierra, para mantener la homeostasis del calcio extracelular⁽⁷⁾. A lo largo de la evolución de las especies ha integrado enzimas responsables de un metabolismo complejo de activación y desactivación, un sistema de transporte específico y un receptor esteroideo de la vitamina D (VDR); el cual funciona como factor de transcripción, regulando en la especie humana más del 3 % de los genes, con múltiples acciones en diferentes tipos celulares y tisulares, interviniendo en múltiples procesos fisiológicos⁽⁵⁻⁸⁾.

Por todo lo cual, la deficiencia de vitamina D se relaciona no solo con el raquitismo-osteomalacia y enfermedades metabólicas óseas como la osteoporosis, sino también con un riesgo potencial mayor de disfunción en múltiples funciones fisiológicas en: músculo, sistema cardiovascular, sistema inmune, innato y adaptativo, control del crecimiento, y la diferenciación celular a lo largo de la vida, así como el metabolismo de xenobióticos y numerosos procesos biológicos adicionales⁽⁸⁾ (FIGURA 1).

El 7 % de la población mundial tiene deficiencia grave de vitamina D, niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) $\leq 10-12$ ng/ml (para convertir a nmol/l multiplicar por 2,5); el 37 % tiene concentraciones de 25OHD menores 20 ng/ml, y por lo tanto sufre de deficiencia leve de vitamina D, y más del 80 % tienen niveles de vitamina D calificados de insuficientes (≤ 30 ng/ml)⁽⁹⁾. Esta situación deficitaria es semejante en España⁽¹⁰⁾.

«Paradójicamente», en contra de lo que podría pensarse, **también en deportistas se encuentran niveles séricos inadecuados de vitamina D, sean de elite, sub-élite o aficionados, independientemente del deporte o ejercicio practicado (interior o exterior) y de la localización geográfica.** Aunque, eso sí, se han reportado grandes variaciones entre las distintas cohortes de deportes evaluadas⁽¹¹⁻²⁰⁾. En España, como sucede en el resto del mundo, los deportistas tienen la misma deficiencia/insuficiencia de vitamina D, y esta

es semejante a la descrita en la población general sedentaria⁽²¹⁻²³⁾. Numerosos factores, como dietéticos, exposición a luz solar, abrigo, estilo de vida, tipo de entrenamiento, etc., contribuyen a tal deficiencia^(21,24).

Algunas de las funciones identificadas del SEVD^(5,6,8) pueden ser trascendentes para optimizar el rendimiento deportivo. Por ello, el adecuar el estatus de vitamina D suscita mucho interés en los profesionales de la nutrición deportiva.

La optimización de la función muscular, aunque también la remodelación y el mantenimiento de la salud ósea y minimización del riesgo de infección, son algunos de los aspectos que pueden beneficiar a los deportistas cuando mantienen niveles adecuados de la vitamina D^(6,8). Sin embargo, **la vitamina D no es una ayuda ergogénica, sino un requisito biológico, y como tal, el empleo de suplementación exógena de vitamina D en cualquier población debería establecerse en función de su estatus inicial.** Desafortunadamente, este mensaje se ha perdido en la búsqueda de ganancias marginales. El proceso de categorizar las concentraciones de vitamina D ha llevado a la confusión también en Medicina Deportiva⁽²⁵⁾.

En esta recomendación queremos revisar la importancia de la vitamina D en Medicina Deportiva y sensibilizar a los profesionales interesados en la importancia de su conocimiento.

METABOLISMO DE LA VITAMINA D

El aporte de «vitamina» D al organismo proviene de dos fuentes: fotosíntesis cutánea, inducida por exposición a los rayos ultravioleta B (UVB) solares, e ingesta dietética⁽⁶⁾. Los seres humanos dependemos fundamentalmente de la primera (80-90 %), ya que pocos alimentos la contienen^(8,26,27) (**FIGURA 1**). El colestiferol (vitamina D₃) deriva de la transformación fotoquímica del 7-dehidrocolesterol en previtamina D por la acción de los rayos UVB de longitud de onda comprendida entre 280 y 315 nm. En las horas que siguen a la exposición solar, la previtamina D₃ se isomeriza para formar vitamina D₃ (**FIGURA 1**). Una irradiación UVB excesiva no produce nunca intoxicación de vitamina D porque las previtaminas D₃ sintetizadas en exceso se degradan a metabolitos inactivos biológicamente^(8,27).

Por encima de la latitud 34° N (casi toda la España peninsular) prácticamente no se sintetiza vitamina D durante el invierno, porque los rayos del sol inciden muy oblicuamente en la atmósfera, perdiendo energía y, por tanto, capacidad para sintetizar «vitamina» D₃. Tampoco se sintetiza «vitamina» D₃ si el sol se toma tras cristales, o con cremas de protección solar, ni tampoco en lugares de alta contaminación atmosférica^(8,27).

La cantidad de vitamina D₃ que se produce por la exposición corporal total a los rayos UVB, tres veces por semana, es similar a una ingesta oral diaria de 800 UI (20 µg), y produce el mismo aumento de 25-hidroxivitamina D₃ (25OHD₃; calcifediol) en sangre.

Esa dosis-respuesta fue confirmada en mujeres danesas jóvenes expuestas durante siete días al sol, en las cuales los niveles de 25OHD₃ en sangre aumentaron aproximadamente 10 ng/ml⁽²⁸⁾.

Algunas guías clínicas proponen que la exposición diaria al sol de manos, brazos y cara de unos 30 minutos, dependiendo de la latitud, el color de la piel y la estación podría generar suficiente vitamina D y mantener niveles séricos de 25OHD por encima del umbral mínimo necesario para mantener la salud ósea. Sin embargo, proponer esta fuente como aporte individual o colectivo de vitamina D₃ no es realista.

Resulta complicado disponer del tiempo suficiente para tomar el sol necesario y en la forma adecuada. La necesidad de abrigarse durante el invierno y la incomodidad en verano, salvo en lugares de playa con clima benigno, limitan mucho esta posibilidad. A veces no se accede a la irradiación solar por razones religiosas, socio-culturales, de intolerancia o por preferencias personales.

Por otra parte, se sabe que a medida que aumenta la exposición prolongada a la luz solar, la síntesis de vitamina D alcanza una meseta rápidamente, al competir la síntesis de vitamina D₃ con la de melanina, e inducir un aumento del catabolismo, por lo que se propugna que **exposiciones más frecuentes, durante menos tiempo, sean preferibles a exposiciones prolongadas.** La producción de vitamina D₃ en la piel es menor en personas de piel oscura, que necesitan una exposición hasta seis veces mayor para producir la misma cantidad de vitamina D₃ que las de piel blanca⁽²⁹⁾; por lo que la piel oscura constituye un factor condicionante de deficiencia en vitamina D₃.

La irradiación UVB responsable de la producción de vitamina D es también oncogénica. El daño acumulado en el ADN de las capas epidérmicas de la piel es un factor de riesgo de cáncer y envejecimiento cutáneo, lo que desaconseja la toma de sol⁽²⁸⁾. De hecho, Sociedades Científicas y organismos gubernamentales advierten contra el exceso de exposición al sol y recomiendan solo breves exposiciones ocasionales en adultos con piel clara (puntuación Fitzgerald de 1 a 3). El Director General de Salud Pública de Estados Unidos de Norte América emitió una alerta aconsejando reducir la exposición a los rayos UVB, solares o en cabinas de bronceado, para reducir el problema de cánceres de piel⁽³⁰⁾.

Los alimentos tienen un contenido natural bajo en vitamina D. Entre los que tienen, y siempre en pequeña cantidad, destacan los pescados azules (sardina, jurel, bonito, atún, caballa, salmón...), aceite de hígado de bacalao, ostras, setas, hongos, etc. Debido a ello, la ingesta dietética habitual de vitamina D es muy baja. Encuestas en España y otros países europeos demuestran que **la ingesta media de vitamina D, con la excepción de países escandinavos, suele ser menor de 5 µg (200 UI) diarios**, e incluso es más baja en ancianos y niños^(27,31). Una estrategia a considerar sería la suplementación sistemática de alimentos con vitamina D₃ o vitamina D₂ (ergosterol: obtenido de la irradiación de esteroides de plantas), tal y como se hace en Estados Unidos y países escandinavos.

La vitamina D dietética (D_3 o D_2) se absorbe por las células intestinales y es transportada por los quilomicrones a la linfa antes de pasar a la sangre. La vitamina D_3 producida en la piel es transportada directamente a la sangre; donde, por ser liposoluble circula ligada en un 88 % a una glicoproteína transportadora hepática, la DBP, que también transportará los metabolitos formados a partir de D_3 o D_2 ; circula en menor cuantía ligada a albúmina (casi el 12 %). Tan solo en un 0,05 % circula libre⁽⁸⁾ (FIGURA 1). La DBP tiene veinte veces menos afinidad por el 1,25-dihidroxit vitamina D_3 ($1,25(OH)_2D_3$ o calcitriol) que por la 25-hidroxit vitamina D_3 o calcifediol.

La vitamina D_3 (o D_2) no es activa biológicamente, por lo que debe activarse a través de dos hidroxilaciones sucesivas, mediante enzimas citocromo P₄₅₀. La vitamina D_3 (también la vitamina D_2) experimenta una primera hidroxilación en la posición 25, para formar 25OHD₃ o calcifediol, principalmente en el hígado. Esta reacción es catalizada por diversas enzimas codificadas por genes distintos, entre los que destaca *CYP2R1* (FIGURA 1).

La 25-hidroxit vitamina D (25OHD; engloba 25OHD₃ y 25OHD₂) constituye la principal forma circulante de vitamina D, y su vida media es larga (dos o tres semanas). Desde hace años existe consenso universal en que **la medición en sangre de los niveles de 25OHD constituye el marcador del estatus corporal de vitamina D⁽⁸⁾, puesto que agrupa la síntesis endógena por exposición a la luz solar, ingesta dietética en comidas (suplementadas o no) y tratamientos farmacológicos (FIGURA 1).**

Para su activación, el calcifediol (25OHD₃) sufre una segunda hidroxilación mediante la enzima 1 α -hidroxilasa (codificada por el gen *CYP27B1*). Se produce principalmente en el riñón, y de esta forma se sintetiza el 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol, forma hormonalmente activa del SEVD. El calcitriol, está controlado estrechamente por parámetros del metabolismo óseo y mineral, con el objetivo de mantener niveles adecuados de calcio y fósforo en sangre y la salud ósea mediante acciones endocrinas en intestino, riñón, hueso y paratiroides, donde induce respuestas no genómicas (más rápidas) y genómicas mediante la unión a su receptor VDR, un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas.

El VDR suele heterodimerizarse con el receptor retinoide X (RXR), aunque también puede formar homodímeros. VDR, cuando se activa por su ligando el 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol, forma los dímeros que se translocarán al núcleo, en donde se unirán a secuencias específicas de ADN, los denominados «elementos de respuesta a la vitamina D» (VDRE), situados en los promotores o regiones reguladoras de la transcripción de determinados genes. Por medio de esa unión en las secuencias VDRE, regula la transcripción de esos genes, ejerciendo, así, sus efectos biológicos (FIGURA 2).

Los factores que principalmente regulan positivamente la expresión del gen *CYP27B1* son el calcio y el fosfato bajos, y sus hormonas reguladoras (parathormona –PTH–, calcitonina), además de la hormona de crecimiento (GH), el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I), prolactina,

Figura 2 Señalización por la 1,25(OH)₂D₃: acciones genómicas y no-genómicas

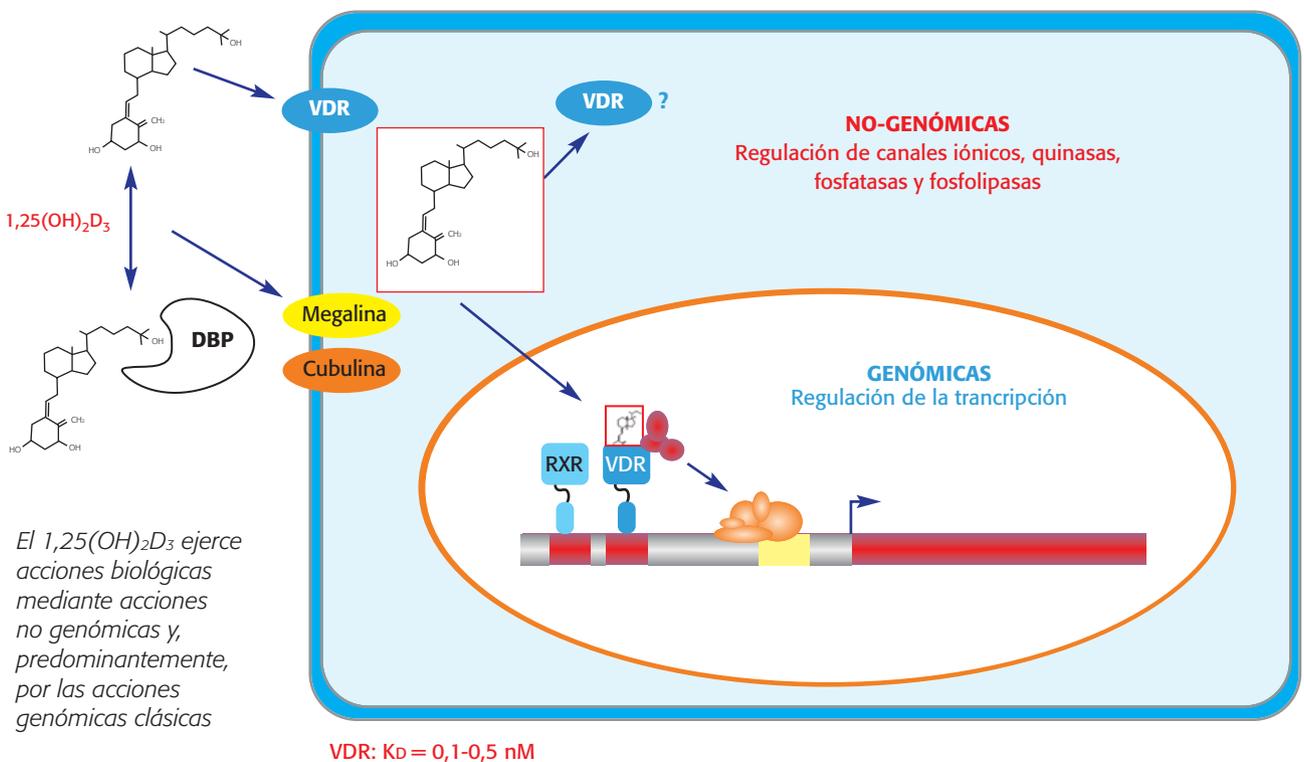
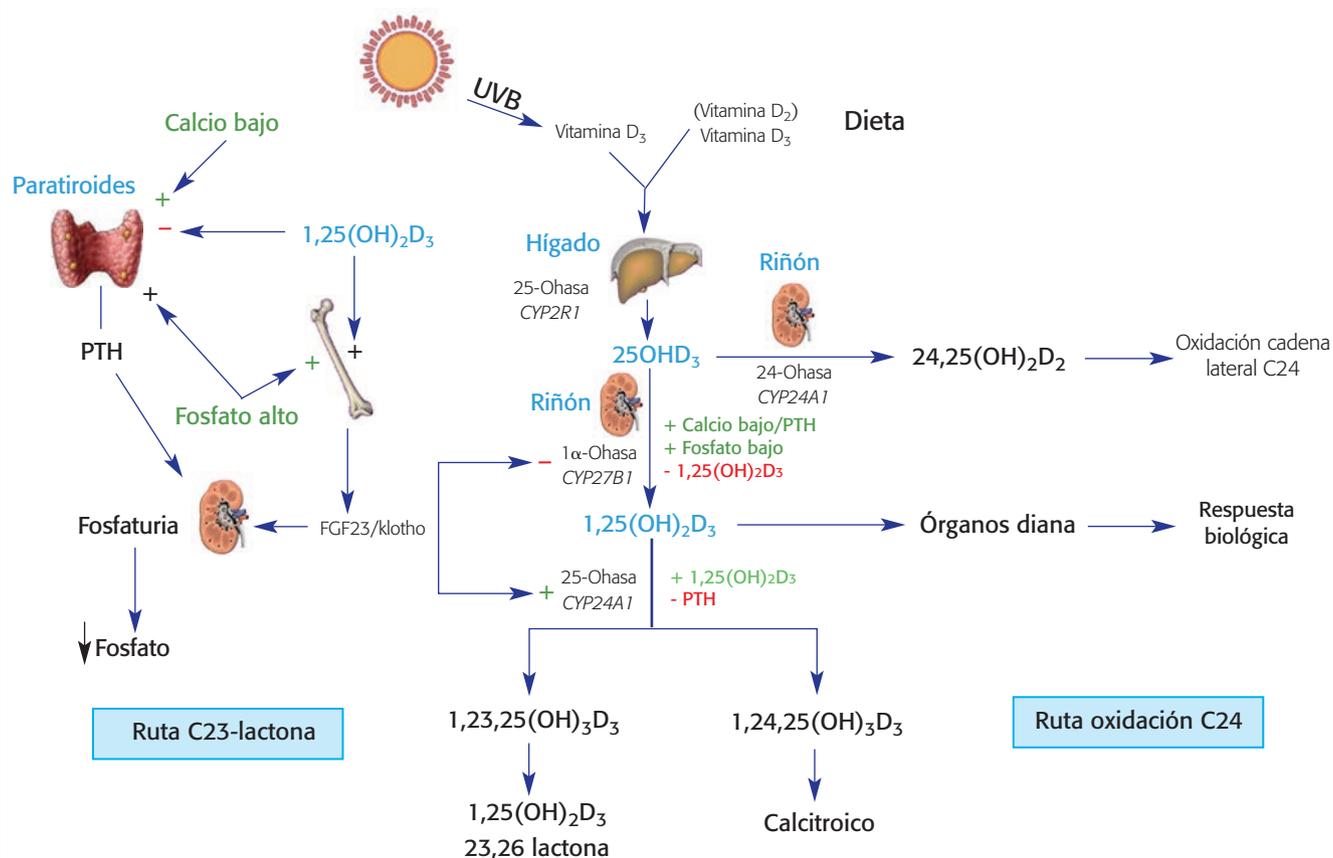


Figura 3 Resumen simplificado de las rutas de formación y catabólicas del sistema endocrino de la vitamina D

JM Quesada 2017

insulina, hormonas sexuales y adrenales. Mientras que lo regula negativamente el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), que requiere para su acción del correceptor transmembrana Klotho.

El gen *CYP24A1*, de carácter multifuncional, dirige el catabolismo del SEVD. Este gen, codifica la enzima 24-hidroxilasa, la cual, cuando se eleva la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, se activa para hidroxilar en posición 24 al calcifediol (25OHD_3), para formar 24,25-dihidroxitamina D₃ – $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ –, disminuyendo el 25OHD_3 disponible como sustrato de la 1α -hidroxilasa para su hidroxilación o al $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol) para formar 1,24,25-trihidroxitamina D₃ – $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ –, dando lugar a la ruta metabólica de oxidación en C-24 hacia ácido calcitroico (forma inactiva del sistema), que se puede excretar por la orina y eliminarse. La enzima 24-hidroxilasa también cataliza la ruta de oxidación de C-23 del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, dando como resultado la formación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -26,23 lactonas etc. (FIGURA 3).

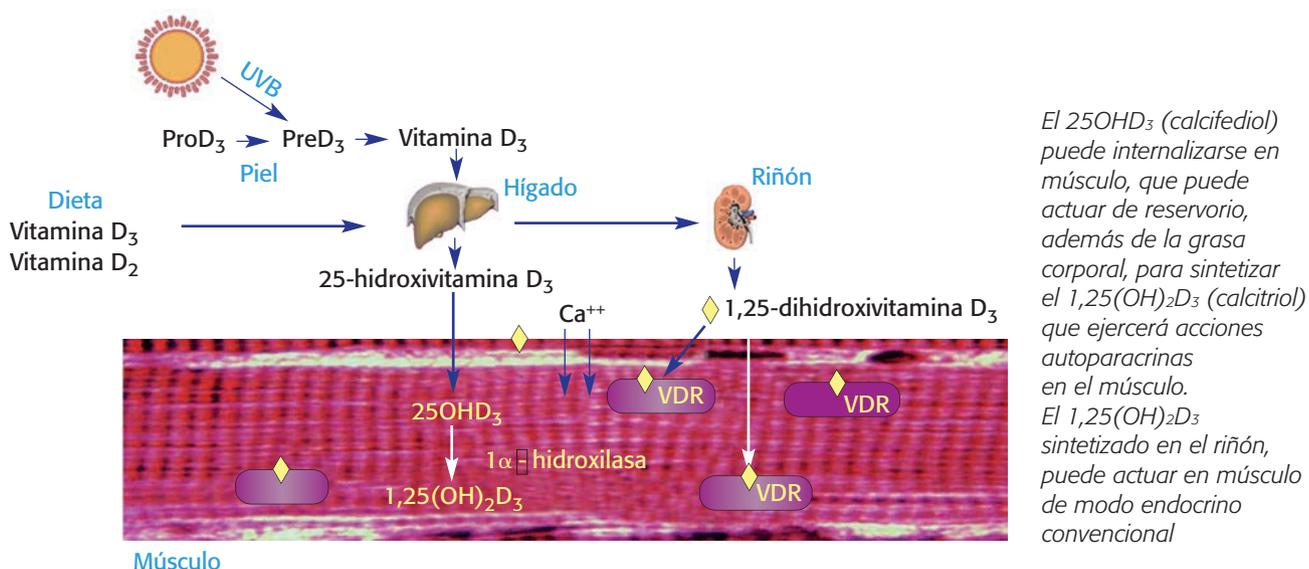
Otros tejidos del organismo, como músculo, hueso, piel, monocitos, linfocitos activados, etc. también expresan el receptor de la vitamina D (VDR) y poseen toda la maquinaria enzimática descrita para el sistema endocrino de la

vitamina D (enzimas codificadas por *CYP27B1*, *CYP24A1*, etc.). En esos tejidos, a partir del calcifediol (25OHD_3) disponible, también se sintetiza calcitriol – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – que ejerce acciones autocrinas, por las cuales las células se regulan a sí mismas, y paracrinas, en las que actúan sobre células vecinas. Estas comunicaciones son distintas a las endocrinas, en las que la acción se realiza sobre células lejanas. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el riñón, la regulación local de la enzima codificada por el gen *CYP27B1* depende básicamente del aporte de su sustrato: calcifediol (25OHD_3).

Así, por ejemplo, en macrófagos etc., su regulación depende de estímulos inmunológicos como el interferón- γ o lipopolisacáridos, etc., mientras que en el riñón son las hormonas responsables de la homeostasis calcio-fósforo, arriba citadas, las que regulan su actividad.

En la FIGURA 4 se expresa la actividad del sistema endocrino de la vitamina D y el músculo. El 25OHD_3 (calcifediol) puede ser interiorizado a músculo, que, además de la grasa corporal, puede actuar de reservorio, y sintetizar $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que ejerce acciones autoparacrinas en músculo. El $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol) sintetizado en el riñón puede actuar en el músculo de modo endocrino convencional.

Figura 4 Sistema endocrino de la vitamina D y músculo



PAPEL FUNCIONAL DE LA VITAMINA D EN EL MÚSCULO EN ATLETAS Y DEPORTISTAS

Antecedentes

Siglos antes del descubrimiento de la radiación ultravioleta como componente esencial en la adquisición de vitamina D, la irradiación solar se consideraba una fuente de fortaleza física y vitalidad. Los antiguos egipcios veneraban al Dios del Sol, Amon-Rah, cuyos rayos podían hacer «un solo hombre más fuerte que una multitud». Lucio Flavio Filóstrato, sofista griego, recomendaba a los atletas olímpicos en su preparación para la competición la ingesta de pescado azul, hígado de buey y yemas de huevo, alimentos con contenido en vitamina D, y, además, que tomaran baños de sol y entrenaran bajo la acción de los mismos⁽³²⁾. Recomendación recogida por el historiador Heródoto de Halicarnaso y el cirujano Antillus que vivió en el siglo II d.C. en Roma, como una cura para los «músculos débiles y flácidos»; también los antiguos olímpicos recibían instrucciones de permanecer expuestos y entrenarse bajo los rayos del sol⁽³³⁾.

Desde las primeras descripciones del raquitismo, publicadas entre 1645 y 1668, sucesivamente por Whistler, Boot, Glisson y Mayow se sabe que la afectación muscular, consistente en debilidad e hipotonía generalizada, junto con la afectación ósea constituye una característica principal del mismo⁽⁴⁾. A principios del siglo veinte, en el año 1922, el médico esta-

dounidense Alfred Hess describió que los niños raquícticos tenían profunda debilidad muscular y que la exposición directa a la luz del sol mejoraba su «vigor general»⁽³⁴⁾.

A mediados del siglo pasado, fisiólogos alemanes observaron que los resultados del rendimiento en el entrenamiento disminuían en otoño, tenían su punto más bajo al acabar el invierno y mejoraban al final del verano, o tras la irradiación ultravioleta^(35,36). Patrones similares de rendimiento se han objetivado en ciclistas noruegos⁽³⁷⁾. La captación máxima de oxígeno (VO₂max) y la expresión de la capacidad cardiorrespiratoria era mayor en ciclistas de elite suecos al acabar el verano⁽³⁸⁾.

Canell revisó el efecto de la radiación UV en atletas jóvenes⁽³⁹⁾, reportando que en los años veinte, en Alemania, a este tratamiento se le llegó a considerar una forma de dopaje para aumentar la potencia muscular. En 1938, un grupo ruso evidenció mejoras significativas en los tiempos de esprint de 100 m entre estudiantes que recibieron radiación UV (7,4 % vs. 1,7 % de mejora vs. controles)⁽⁴⁰⁾. En 1944, un grupo alemán encontró que los estudiantes de Medicina que recibieron radiación UV durante 6 semanas consiguieron una mejora del 13 % en el rendimiento en un ergómetro de bicicleta⁽⁴¹⁾. En un estudio realizado en Estados Unidos, once estudiantes masculinos, después de un curso recibiendo radiación UV, obtuvieron un aumento del 19 % en la capacidad cardiovascular⁽⁴²⁾.

Vitamina D y músculo

La debilidad muscular, o incluso miopatía franca, es una característica clínica destacada en estados de deficiencia grave en vitamina D que se revierte con la administración

de suplementos de vitamina D⁽⁴³⁾. La afectación muscular se caracteriza por una miopatía de afectación proximal con dolor esquelético o muscular difuso en adultos y con atrofia muscular generalizada^(44,45). Ello condiciona un andar de pato, dificultad para levantar y sostener objetos, subir escaleras, acucillarse, o levantarse desde una posición sentada o de cuclillas.

La sensibilidad y los reflejos tendinosos profundos están conservados, aunque el electromiograma muestra anomalías tales como unidad motora polifásica, potenciales con duración acortada y amplitud disminuida, consistentes con la afectación miopática severa⁽⁴⁶⁾. La histología muscular de personas con deficiencia intensa de vitamina D y miopatía proximal muestra predominio de afectación de atrofia de la fibra muscular tipo II (de contracción rápida) con notable infiltración grasa⁽⁴³⁾, confirmado en estudios de tomografía computarizada⁽⁴⁷⁾.

Las observaciones clínicas desde siempre han asociado deterioro de fuerza y/o función muscular, miopatía invalidante grave, con déficit severo de vitamina D (medida como 25OHD), ausencia congénita del gen *CYP27B1* que codifica la enzima 1 α -hidroxilasa o la insuficiencia renal grave, por incapacidad de síntesis adecuada de 1,25(OH)₂D₃, el metabolito hormonalmente activo del SEVD⁽⁸⁾.

Vitamina D, regeneración muscular, crecimiento y contracción

Hace más de veinte años, el grupo de Yoshizawa fue el primero en demostrar la importancia de la vitamina D y su receptor (VDR) en el desarrollo muscular. Para lo cual emplearon modelos animales con la anulación sistémica en todo el organismo del VDR, empleando ratones nulos VDR (VDR «knockout»). En ellos se ve perjudicada la maduración del músculo esquelético, se produce un drástico retraso del crecimiento y una mortalidad temprana, con alteración de la expresión de factores de transcripción musculares⁽⁴⁸⁾. Usando el mismo modelo, Girgis *et al.*⁽⁴⁹⁾, observaron una disminución en el número y tamaño de la fibra muscular, con atrofia del músculo esquelético y pérdida en la fuerza de agarre en comparación con animales normales, no modificados para VDR.

La restricción severa de vitamina D causa alteraciones semejantes en la fuerza de los animales⁽⁴⁹⁾. Así, la masa muscular disminuye con la restricción de vitamina D en comparación con los controles en ratas (jóvenes y viejas) en distintos modelos experimentales^(50,51). Además, la deficiencia de vitamina D acelera la degradación de la proteína muscular mediante la estimulación de la ruta de la ubiquitina.

La ausencia selectiva tisular de VDR en el músculo cardíaco también da como resultado hipertrofia, con aumento de la fibrosis del músculo, semejante a la que ocurría en la deleción sistémica de VDR⁽⁵²⁾. Estos datos indican que **la disponibilidad de calcifediol, su activación a calcitriol y el VDR del SEVD están críticamente involucrados en el desarrollo del músculo esquelético.**

Además de para el desarrollo, la vitamina D **resulta esencial también para la regeneración muscular**; los marcadores del metabolismo de la vitamina D están regulados al alza durante la regeneración del músculo esquelético después de una lesión⁽⁵³⁾.

«Paradójicamente», la inyección de dosis suprafisiológicas de vitamina D retrasa la formación de la fibra muscular regenerativa y aumenta la fibrosis muscular⁽⁵³⁾. Después de la inyección de vitamina D se incrementa la expresión de enzimas que controlan la desactivación de la vitamina D, la subfamilia de la familia 24 del citocromo P₄₅₀ y el polipéptido 1⁽⁵³⁾. Esto sugiere que los metabolitos activos de la vitamina D pueden desactivarse y, por lo tanto, regular su concentración a nivel local.

Este fenómeno explica por qué, al igual que la administración en el músculo de una alta dosis de vitamina D empeora la regeneración muscular, la administración de dosis elevadas de vitamina D a pacientes ancianos aumenta, «paradójicamente», el riesgo de caídas y de fractura^(54,55).

El entrenamiento físico de resistencia induce un deterioro de fibras musculares que requiere una fase de regeneración. En animales, después de un entrenamiento de este tipo se observa, en músculo esquelético, una regulación positiva en los marcadores del metabolismo de la vitamina D^(56,57), que confirma la propuesta de Srikuea *et al.*⁽⁵³⁾.

Al evaluar perfiles globales de expresión génica en animales durante la hipertrofia muscular inducida por sobrecarga mecánica, se observa que el entrenamiento induce regulación al alza de la vía de señalización del receptor nuclear del receptor de vitamina D (VDR)/receptor de retinoide X (RXR) durante las primeras etapas de la hipertrofia⁽⁵⁸⁾. Lo cual indica que la señalización VDR interactúa positivamente con las vías asociadas al mantenimiento de la masa muscular esquelética.

Otras pruebas experimentales apoyan esta noción. En primer lugar, el VDR se expresa en cultivos de células satélite del músculo y puede regular las decisiones del destino celular, es decir, la diferenciación, la división o el mantenimiento del conjunto de las células troncales («madre»)⁽⁵⁹⁾. Por otra parte, la regulación a la baja de la vía Notch, regulador clave de la activación de células satélite, se ha observado en cultivos de células miogénicas deficientes en vitamina D⁽⁵²⁾. Además, la migración y la fusión de células precursoras del músculo esquelético de humanos mejora en presencia de 1,25(OH)₂D₃⁽⁶⁰⁾. También, la expresión de VDR es más alta en células satélite que en fibras musculares maduras, lo que sugiere un papel más prominente en los progenitores musculares⁽⁵⁹⁾.

El tratamiento con vitamina D en animales previene el daño muscular evidenciado por una concentración menor de marcadores en sangre⁽⁵⁶⁾.

Por lo tanto, **la vitamina D parece esencial en el entrenamiento de resistencia, con el potencial papel de mantener el proceso de regeneración, y también prevenir el daño**

del músculo esquelético. Un ensayo controlado aleatorizado (ECA) confirma que la elevación por encima de 30 ng/ml (75 nmol/l) mediante la administración de 4.000 UI diarias de vitamina D₃ tiene un efecto positivo en la recuperación de la fuerza después de contracciones excéntricas de los extensores de la rodilla⁽⁶⁰⁾. Resultados similares se han obtenido en estudios correlativos entre los niveles en suero de 25OHD y la recuperación de la fuerza después de ejercicio intenso⁽⁶¹⁾.

Desde los estudios iniciales, en los años setenta, en modelos de animales deficientes en vitamina D, se sabe que la vitamina D podría influenciar la contracción muscular aumentando la acumulación de calcio en el retículo sarcoplásmico^(62,63). La 1,25(OH)₂D₃ regula la expresión de genes que afectan al manejo del calcio celular y modula el flujo de calcio en células musculares, modificando la actividad de la bomba de calcio mediante la proteína D9K de unión al calcio localizada en el retículo sarcoplásmico y el sarcolema⁽⁶⁴⁾. La 1,25(OH)₂D₃ también modula la contractilidad de las células musculares al aumentar la síntesis de calmodulina, proteína de unión al calcio que, entre otras muchas acciones, regula la contracción muscular⁽⁶⁵⁾.

El tratamiento con 1,25(OH)₂D₃ aumenta la tasa de consumo mitocondrial de oxígeno, incrementando la producción de adenosín-trifosfato que aporta la energía necesaria para la contracción del músculo. También modifica la expresión de genes nucleares que codifican proteínas mitocondriales del músculo que intervienen en el rendimiento muscular, modificando señalización y crecimiento celular⁽⁶⁶⁾.

Un estudio de intervención reciente en humanos deficientes en vitamina D ha demostrado que la suplementación con vitamina D aumenta la fosforilación oxidativa mitocondrial máxima tras el ejercicio⁽⁶⁷⁾. Este hallazgo sugiere que los cambios en la fosforilación oxidativa mitocondrial en músculo esquelético podrían ser, al menos parcialmente, responsables de la fatiga experimentada por deportistas deficientes en vitamina D.

Además de los efectos directos sobre el músculo, el SEVD puede tener efectos indirectos. Se ha sugerido que podría ser el fosfato bajo asociado al hiperparatiroidismo secundario y no la deficiencia en vitamina D en sí misma, el que actúa sobre el músculo. En animales deficientes en vitamina D (y fosfato) que presentaban debilidad muscular, esta revirtió al alimentar los animales con una dieta rica en fósforo, aun sin corregir la vitamina D⁽⁶⁸⁾.

También se ha propuesto que SEVD actúa en el músculo indirectamente induciendo un incremento de testosterona, que activa el crecimiento muscular. El VDR se localiza en células de Leydig y otras áreas del aparato reproductor masculino⁽⁶⁹⁾. Ratones «knockout» para VDR presentan hipogonadismo hipergonadotrópico⁽⁷⁰⁾. Además, se ha descrito en varios estudios una asociación positiva entre los niveles séricos de 25OHD y los de testosterona⁽⁷¹⁾. La suplementación de vitamina D₃ mostró un incremento de la testosterona en varones⁽⁷²⁾, pero no se ha demostrado en todos los estudios⁽⁷³⁾.

NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D Y RENDIMIENTO DEPORTIVO

Estudios observacionales en deportistas

Numerosos estudios observacionales en deportistas muestran una asociación positiva entre los niveles séricos de 25OHD y el rendimiento físico. Un estudio transversal en futbolistas profesionales griegos, al final de la temporada de competición (primavera), muestra que aquellos que tenían niveles séricos de 25OHD más altos presentaban mayor fuerza (salto en cuclillas y salto contra movimiento) y potencia (tiempo en esprint de 10 y 20 m) que los que tenían niveles más bajos. Mes y medio después de acabar la temporada se evidenció una relación positiva entre los niveles de 25OHD en suero y los mismos parámetros⁽⁷⁴⁾. Sin embargo, la media de los niveles de 25OHD en los atletas estudiados era superior a 30 ng/ml (75 nmol/l), adecuada según las recomendaciones vigentes⁽⁹⁾.

Otro estudio transversal realizado en Minnesota (USA) en 53 jugadores varones de hockey sobre hielo, durante el final de la temporada (mayo)⁽⁷⁵⁾, reportó que niveles séricos bajos de 25OHD (después de ajustar por nivel de juego, masa libre de grasa, masa grasa y autoinforme de actividad física total) predicen una disminución de la fuerza de las extremidades superiores (fuerza de agarre). En el mismo estudio, la concentración sérica de vitamina D se asoció positivamente con la potencia muscular de las extremidades inferiores (salto en cuclillas), con mayores concentraciones de 25OHD asociadas a un incremento de la fuerza en el inicio del salto⁽⁷⁵⁾.

En un estudio transversal en niños y adolescentes tunecinos jugadores de fútbol (de 7 a 15 años de edad, de los cuales el 81 % tenía niveles de 25OHD <30 ng/ml [50 nmol/l]), los niveles de 25OHD se asociaron con medidas de fuerza en espalda y piernas (fuerza en tronco, altura del salto vertical y amplitud en salto de longitud con pies juntos y sin impulso) y de velocidad (esprint y «shuttle run test» en distancias menores de 103 y 203 m)⁽⁷⁶⁾.

Otro estudio transversal muy reciente de atletas residentes en el sur de Estados Unidos avala los resultados anteriores, en el sentido de que atletas con menores niveles de 25OHD (menores de 30 ng/ml; 75 nmol/l) tuvieron una menor puntuación de rendimiento en las medidas de potencia muscular en las extremidades inferiores (salto vertical, distancia de triple salto y sentadilla máxima de 1 repetición) y de velocidad («shuttle run test») en comparación con los que tenían niveles igual o mayores a los 75 nmol/l⁽⁷⁷⁾.

El mayor estudio observacional publicado hasta la fecha, con 342 futbolistas cataríes profesionales, no encontró una asociación consistente entre la potencia muscular de las extremidades inferiores (rendimiento isocinético de las extremidades inferiores) y los niveles de 25OHD tras ajustar la masa corporal

total por DXA (absorciometría dual de rayos X). Sin embargo, cuando se compararon los que presentaron niveles más bajos de 25OHD <10 ng/ml (25 nmol/l) con los mayores >30 ng/ml (75 nmol/l), las medidas de potencia muscular fueron significativamente mayores en el grupo con niveles séricos suficientes de vitamina D⁽⁷⁸⁾.

Otro estudio transversal relativamente grande, llevado a cabo en Israel con 80 adolescentes hombres y mujeres nadadores de élite (30 % con niveles de 25OHD <20 ng/ml; 50 nmol/l), tampoco mostró una asociación significativa entre los niveles de 25OHD y múltiples test de fuerza y potencia, incluyendo equilibrio, fuerza de agarre y tiempo nadando, incluso después de ajustarlo por edad⁽⁷⁹⁾. Tampoco se encontraron diferencias entre los test de estas actuaciones musculares por categorías en función de la concentración de 25OHD. No obstante, en estos estudios no se ajustaron otros factores físicos y parámetros de entrenamiento importantes.

Varios trabajos han valorado la asociación entre el estatus en la vitamina D y variables musculares relacionadas, como la recuperación de la función muscular tras lesión. En dos estudios, adultos con buena condición física cuya concentración de 25OHD fue mayor de 30 ng/ml (75 nmol/l) tuvieron una recuperación de la potencia óptima en cuatro semanas después del daño muscular⁽⁸⁰⁾ y una mejor recuperación funcional del ejercicio en 6 semanas en comparación con aquellos con niveles más bajos⁽⁶⁰⁾.

Finalmente, un estudio con 506 atletas mostró que aquellos con niveles intensamente bajos de 25OHD, con concentraciones menores de 10 ng/ml (25 nmol/l) presentaban parámetros cardíacos estructurales significativamente menores (raíz aorta, aurícula izquierda, tabique interventricular, diámetro del ventrículo izquierdo y masa y volumen del ventrículo izquierdo), comparado con aquellos con concentraciones de 25OHD mayores de 10 ng/ml (20 nmol/l)⁽⁸¹⁾.

La mayoría de los estudios observacionales relacionan beneficios de la vitamina D, sin embargo, una limitación clara y reconocida de estos estudios es la dificultad para determinar si la vitamina D es causa del incremento de la actuación del músculo, o simplemente es resultado de causalidad inversa.

Estudios de intervención con vitamina D en deportistas

A continuación, resumimos los estudios de intervención más destacados con resultados beneficiosos y no beneficiosos para el rendimiento muscular.

Close *et al.*⁽¹²⁾ efectuaron un ensayo aleatorizado en diez futbolistas profesionales británicos, siete de los cuales tenían niveles de 25HOD por debajo de 20 ng/ml (50 nmol/l). Administraron 5.000 UI diarias de colecalciferol (vitamina D₃) (n = 5) vs. placebo (n = 5) durante dos meses. Los deportistas que recibieron vitamina D₃ mejoraron en velocidad en

los tiempos de carrera de 10 m (p = 0,008) y en altura de salto vertical (p = 0,008), mientras que el grupo placebo no mostró cambios.

Wyon *et al.*⁽⁸²⁾ evaluaron veinticuatro bailarines de elite de ballet clásico, administrando a 17 de ellos 2.000 UI de colecalciferol (vitamina D₃) cada día durante cuatro meses (n = 17), y comparándolos con controles (n = 7). El estudio no fue aleatorizado, aunque sí controlado. Se observaron aumentos significativos para el grupo de intervención para fuerza isométrica (18,7 %; p < 0,01) y salto vertical (7,1 %; p < 0,01). El grupo de intervención también sufrió menos lesiones que los controles durante el período de estudio (p < 0,01).

Posteriormente, estos investigadores estudiaron veintidós yudocas de elite de raza blanca (n = 22). A los participantes se les administró 150.000 UI de vitamina D₃ o placebo. El grupo tratado mostró un aumento significativo en los niveles séricos de 25OHD (34 %; p ≤ 0,001) y en la fuerza muscular de los cuádriceps concéntricos isocinéticos y en las evaluaciones de la función de los músculos isquiotibiales en la pierna derecha (13 %, p = 0,01) entre los días 1 y 8. No se encontraron diferencias significativas en el grupo placebo para el mismo periodo⁽⁸³⁾.

En un estudio doble ciego, se administró 6.000 UI cada día durante el invierno/primavera (tres meses) a veinte atletas jóvenes en silla de ruedas de interior y con niveles séricos insuficiente de vitamina D (25OHD <30 ng/ml [75 nmol/l]). En los atletas aumentó significativamente la fuerza del dinamómetro isocinético, pero solo en el brazo no dominante, en la flexión isométrica y concéntrica del codo⁽¹⁴⁾.

Todd *et al.*⁽⁸⁴⁾ en un ensayo aleatorizado controlado con placebo en futbolistas irlandeses de ambos sexos (n = 42), de los cuales el 72 % tenían niveles séricos de 25OHD menores de 30 ng/ml, evaluaron el efecto de la suplementación con 3.000 UI (75 µg) de vitamina D₃ diarias durante tres meses, empleando una solución de pulverización oral. La suplementación con vitamina D durante 12 semanas no tuvo un efecto significativo sobre el VO₂max (p = 0,375), la altura de salto vertical (p = 0,797), la resistencia de la empuñadura izquierda y derecha (p = 0,146 y p = 0,266, respectivamente), la capacidad vital forzada (p = 0,573) o el volumen espiratorio forzado a 1 s (p = 0,665), después de ajustar por factores de confusión.

Jastrzębska, *et al.*⁽⁸⁵⁾ estudiaron el efecto de la suplementación de vitamina D en la adaptación al entrenamiento en jugadores de fútbol polacos bien entrenados. Para ello, evaluaron dos grupos equilibrados, según las características personales, uno suplementado con vitamina D₃, 5.000 IU cada día (n = 20) vs. placebo (n = 16). En los resultados del estudio no encontraron diferencia en la velocidad de carrera de 5, 10, 20 y 30 m, en el salto en cuclillas y en la altura de salto en contramovimiento.

Resultados similares se han reportado en un estudio realizado en un club británico de atletismo, donde 30 atletas de nivel club fueron aleatorizados en tres grupos por niveles equilibrados de 25OHD y fuerza muscular. Un grupo recibió

placebo y los otros dos 20.000 o 40.000 UI de vitamina D₃ oral a la semana, respectivamente, durante tres meses. El 57 % de la población en cuestión presentaba una deficiencia de vitamina D al inicio del estudio. La suplementación con vitamina D₃ durante un período de mes y medio elevó las concentraciones séricas de 25OHD por encima de 50 nmol/l (20 ng/ml), pero ninguna de las dosis administradas mejoró las medidas de rendimiento físico elegidas⁽⁸⁶⁾.

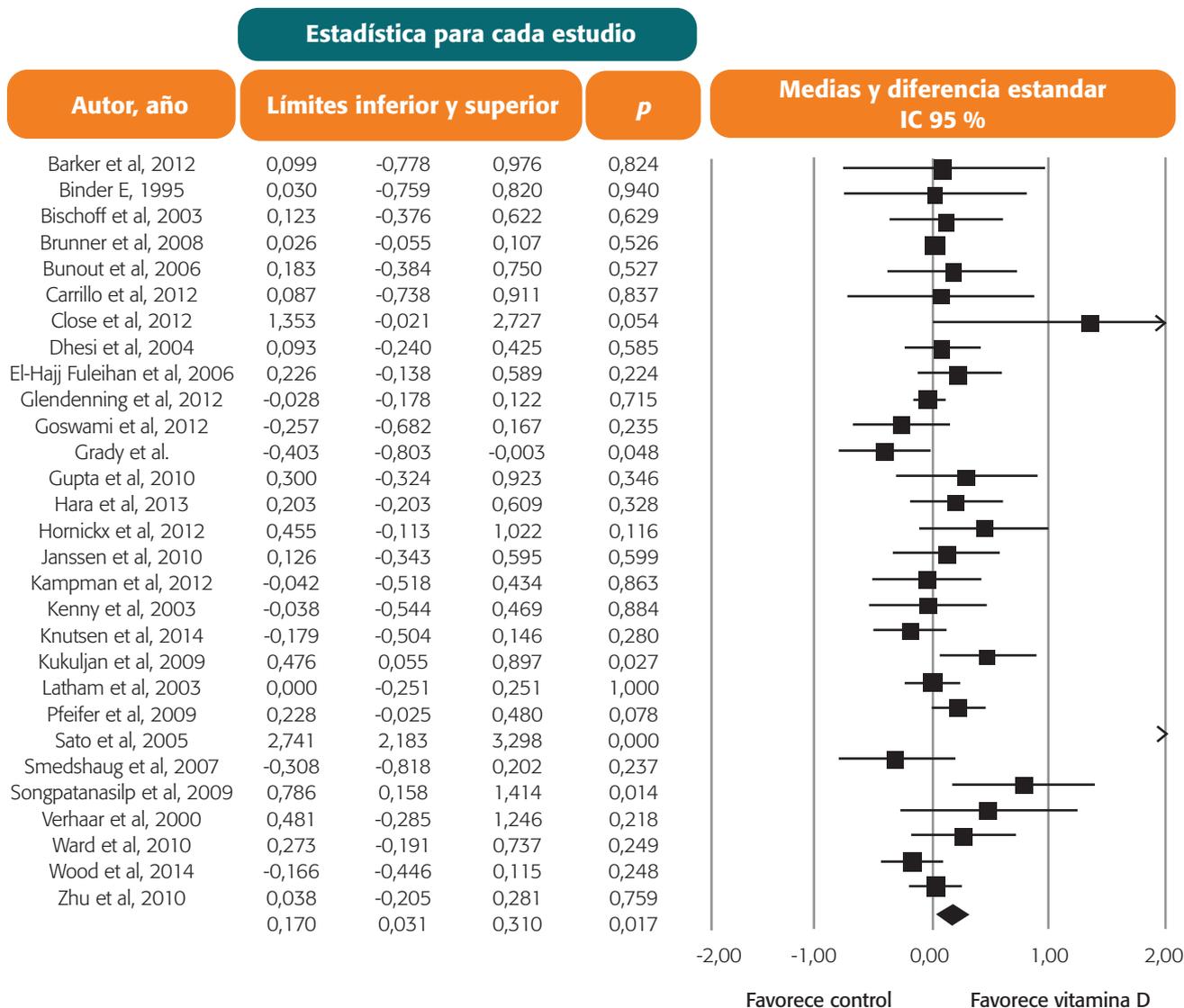
Similares resultados nulos se obtuvieron en la intervención en nadadores adolescentes, de ambos sexos, del ejército de Israel, tratados durante tres meses con 2.000 UI de vitamina D₃ diarias (n = 27) vs. placebo (n = 26) a los que se valoró además de niveles séricos de 25OHD, la fuerza de agarre, equilibrio y rendimiento de natación a varias velocidades. No se encontraron asociaciones significativas entre los niveles de 25OHD y el rendimiento, sin diferencias significativas entre los nadadores que presentaban concentraciones de vitamina D en el intervalo de la suficiencia, con respecto a

los que presentaban insuficiencia o deficiencia. Los niveles de vitamina D no se asociaron con la fuerza, equilibrio o el rendimiento de la natación⁽⁷⁹⁾.

Por último, Nieman *et al.*⁽⁸⁷⁾ evaluaron, en mecánicos de boxes de la Asociación Nacional de *Stock Car Auto Racing* (NASCAR) con niveles basales adecuados de 25OHD, si la suplementación con 3.800 U de vitamina D₂/día durante 6 semanas (n = 13) vs. placebo (n = 15) modificaba las pruebas de función muscular y el incremento de marcadores de daño muscular después del ejercicio excéntrico. Los resultados no mostraron cambios significativos⁽⁸⁷⁾.

Basados en la evidencia disponible, una revisión sistemática⁽⁸⁸⁾ que incluyó algunos de los ensayos descritos anteriormente, reveló un efecto positivo de la administración de suplementos de vitamina D sobre la fuerza muscular global (p = 0,02) (FIGURA 5). Sin embargo, no encontraron efectos significativos en la masa o la potencia muscular.

Figura 5 Efecto de la suplementación con vitamina D en la fuerza muscular global⁽⁹³⁾



Los resultados sobre la fuerza muscular fueron significativamente mejores en participantes que poseían niveles séricos de 25OHD menores de 12 ng/ml (30 nmol/l) al comienzo del estudio y antes de la suplementación. La suplementación también parece ser más efectiva en personas mayores de 65 años comparadas con las de sujetos más jóvenes.

Von Hurst PR *et al.*⁽⁸⁹⁾ han reportado resultados parecidos, los cuales muestran que las intervenciones con suplementos de vitamina D han tenido resultados mixtos, con un efecto positivo sobre la función muscular observado solo en participantes con estado insuficiente, esto es, con niveles de 25OHD menores de 20 ng/ml.

En una revisión más reciente realizada por Chiang *et al.*⁽⁹⁰⁾, se identificaron cinco ensayos clínicos aleatorizados y 1 ensayo controlado (la evaluación de la calidad mostró que 5 ensayos fueron de «excelente calidad» y 1 «de buena calidad»). Los participantes fueron deportistas de 18 a 45 años de edad. Los ensayos duraron entre uno y seis meses y la dosis administrada varió entre 600 a 5.000 UI de vitamina D diarias. Se encontró que la vitamina D₂ (no disponible en España) no era efectiva para modificar la fuerza muscular en los dos estudios en los que se administró. Por el contrario, se demostró que la vitamina D₃ tiene un impacto positivo en la fuerza muscular.

En dos estudios, las medidas de resultado de la fuerza mejoraron significativamente después de la administración de suplementos ($p \leq 0,05$). En los otros dos estudios que administraban vitamina D₃, hubo tendencias para mejorar la fuerza muscular. Específicamente, la mejoría en la fuerza osciló entre el 1,37 y el 18,75 %.

CONCLUSIONES

Es conveniente la evaluación del estatus de vitamina D en deportistas de cualquier disciplina y lugar de participación (interior o exterior), más aún cuanto mayor es su nivel de competitividad. La evaluación puede efectuarse mediante mediciones convencionales de 25-hidroxivitamina D por ELISA (acrónimo de «Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay»; ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas). Aunque la cuantificación de otros metabolitos del sistema endocrino de la vitamina D además del 25OHD por cromatografía líquida de alta eficacia o *high performance liquid chromatography* (HPLC), como por ejemplo el 3-épímero de 25OHD, el colecalciferol, 24,25(OH)₂D y 1,25(OH)₂D, también pueden ser útiles en la evaluación del estatus y funcionalidad de la vitamina D. La medición de estos metabolitos actualmente solo está disponible como herramienta de investigación.

Hemos de tener en cuenta que existe una gran prevalencia en cuanto a la insuficiencia y la franca deficiencia en vitamina D en deportistas, al igual que ocurre en la pobla-

ción sedentaria, tanto en España como en otros países de todo el mundo.

La evidencia disponible en cultivos celulares y animales de experimentación indica que un estatus adecuado del sistema endocrino de la vitamina D tiene importantes y acciones beneficiosas en el desarrollo muscular, contracción y regeneración (a partir de las células satélites musculares), todos ellos factores críticos para optimizar el rendimiento en la práctica deportiva.

Fisiológicamente, la acción sobre músculo estriado, y también sobre el corazón, se produce a través de la estimulación del VDR mediante acciones genómicas y de membrana. Esta estimulación se lleva a cabo mediante el calcitriol $-1,25(\text{OH})_2\text{D}_3-$ producido en el riñón, mediante sus acciones endocrinas, o el formado en el músculo a partir del calcifediol (25OHD₃). Por ello es conveniente que los deportistas dispongan de la cantidad adecuada de sustrato, esto es, niveles circulantes de 25OHD₃ suficientes para la síntesis renal o muscular de 1,25(OH)₂D₃. Estos niveles, hoy en día, se sitúan en niveles mínimos por encima de 20 ng/ml (50 nmol/l), o mejor aún por encima de 30 ng/ml; preferiblemente sin superar los 70 ng/ml (175 nmol/l).

Los datos disponibles en estudios observacionales avalan que un estatus adecuado en los niveles séricos de 25OHD repercuten positivamente sobre la fuerza, la potencia, la velocidad, la resistencia, el equilibrio y el rendimiento aeróbico (y también, aunque no recogido en este capítulo sobre la salud ósea, la respuesta inmunológica y la metabólica de los deportistas, entre otras).

Sin embargo, los estudios de intervención efectuados mediante la administración de metabolitos de la vitamina D, preferentemente colecalciferol o vitamina D₃ y ergocalciferol (vitamina D₂) no muestran resultados consistentes, probablemente por la disparidad en los diseños y la tendencia a emplear dosis muy elevadas de los metabolitos de la vitamina D empleados con el objetivo de aumentar la eficiencia y mejorar los resultados deportivos. Con esta estrategia de suplementar con altas dosis de vitamina D, aparentemente podría suceder lo contrario, es decir se podría inducir un aumento del catabolismo intracelular de la vitamina D que disminuyera la actividad biológica de la misma.

Por todo ello, **la recomendación de intervención mediante tratamiento con metabolitos de la vitamina D en deportistas debería circunscribirse a aquellos que estuvieran en situación de insuficiencia o franca deficiencia, es decir con niveles de 25OHD menores de 20 o 30 ng/ml.**

Teniendo en cuenta la dificultad de obtener, en condiciones normales de la vida, la vitamina D necesaria a partir de la dieta o de la toma de sol, por la dificultad para tomarlo de un modo adecuado o por el riesgo de cáncer y envejecimiento cutáneo, **el uso de suplementos de vitamina D debe ser la estrategia utilizada para mejorar el estatus de vitamina.** La vitamina D₃ y la vitamina D₂ son los compuestos más utilizados.

El uso relativo de ambos productos depende de razones históricas o prácticas; el colecalciferol o vitamina D₃ es más utilizada en Europa, de hecho, la vitamina D₃ se encuentra disponible en España, mientras que el ergosterol o vitamina D₂ es muy utilizada en Norte América.

Existe una amplia discusión sobre la potencia relativa de ambos compuestos, por lo que existe un consenso creciente de que el uso intermitente de D₂ es mucho menos eficaz que la vitamina D₃^(91,92).

En España no disponemos de vitamina D₂, pero disponemos de colecalciferol (vitamina D₃) y de 25-hidroxivitamina D₃ (calcifediol; 25OHD₃). Durante años ambos se han venido empleando como si los dos metabolitos fueran equipotentes, pero no es así⁽⁹³⁾.

De hecho, la administración de calcifediol en lugar de la vitamina D₃ tiene múltiples ventajas. En primer lugar, **el calcifediol oral produce un aumento más rápido y significativo en comparación con la vitamina D₃ oral**. Por lo tanto, el calcifediol oral puede normalizar la deficiencia de vitamina D de forma más rápida y consistente que la vitamina D₃ oral. En segundo lugar, el calcifediol oral es más potente que la vitamina D₃, por lo que se necesitan dosis más bajas. En tercer lugar, el calcifediol oral tiene una mayor tasa de absorción intestinal y esto puede tener importantes

beneficios en caso de una disminución de la capacidad de absorción intestinal.

Una posible ventaja adicional del calcifediol oral es una curva de respuesta a la dosis más lineal, mientras que una mayor ingesta de vitamina D₃ no da lugar a un aumento lineal de las concentraciones séricas de 25OHD. Además, la ingesta intermitente de calcifediol produce unos niveles séricos de 25OHD más estables⁽⁹⁴⁾.

Las ventajas de la aplicación terapéutica de calcifediol frente a la vitamina D₃, en los casos de suplementación de vitamina D, hacen aconsejable recomendar su inclusión en guías clínicas y consensos, también en medicina deportiva. Debemos tener en cuenta que la vitamina D₃ y la 25OHD₃ no son equipotentes. La 25OHD₃ es más hidrofílica, tiene una vida media más corta, es más rápida en su comienzo de acción y de 3 a 6 veces más potente para elevar las concentraciones séricas disponibles de 25OHD₃⁽⁹⁴⁾.

Para la vitamina D₃ la posología debería ser de 800 UI diarias o su equivalente mensual (25.000 UI) y para el calcifediol de 0,266 mg cada 15-30 días. No deben emplearse las denominadas dosis de choque por sus efectos potencialmente perjudiciales al aumentar el catabolismo de la vitamina D, interfiriendo potencialmente con sus beneficiosos efectos metabólicos.

PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Anamnesis

Paciente varón de 28 años que trabaja de vendedor en unos grandes almacenes y es jugador aficionado en un equipo de fútbol, donde juega de portero. Entrena dos veces por semana (por la noche) y compite habitualmente los fines de semana. Mantiene una dieta que le recomendó un dietista de su club. Presenta un buen estado general de salud.

Ha padecido las enfermedades habituales de la infancia, sin otros datos de interés. Los últimos meses se encontraba cansado, con menos potencia, resistencia, capacidad de salto y dificultad de recuperarse, tanto durante los entrenamientos como en la competición, por lo que estaba perdiendo competitividad. Durante un partido en un lanzamiento de córner sufre un encontronazo, con dolor intenso en el hombro derecho, incapacitante, que aumenta al elevar el brazo, por lo que es llevado al Hospital de Referencia.

Examen

- **Exploración física:** peso 82,0 kg, talla 1,92 m. IMC 22,2 kg/m². Presión arterial 118/78 mmHg, pulso 64 spm. Se evidencia asimetría, deformidades en hombro derecho, signos inflamatorios e incapacidad y dolor al elevar el brazo derecho en abducción contra una resistencia con un ángulo de apertura (arco doloroso) de unos 80°.
- Le practican **RMN** evidenciando ruptura del manguito rotador del hombro derecho con importante infiltración grasa del infraespinoso: grado 1 vs. 2 de la escala de Goutallier.
- **Analítica.** Hemograma: leucocitos 5.700 (fórmula normal), hemoglobina 12,8, hematocrito 42,5 %, plaquetas 138.000. Bioquímica: creatinina 0,8, sodio 134, potasio 3,9, albúmina 4, glucemia 86 mg/dl, transaminasas AST 12, ALT 22 mg/dl, TSH 2,3 mUI/l,

colesterol 197 mg/dl, LDL 93 mg/dl, HDL 47 mg/dl, triglicéridos 108 mg/dl, calcio 8,6, fósforo 2,6 mg/dl, 25-hidroxivitamina D 8,7 ng/ml (deficiencia severa de vitamina D), PTH 82 pg/ml, fosfatasa alcalina 195, osteocalcina crosslaps 36, calcio/creatinina 0,03.

- **EKG:** ritmo sinusal, 64 lpm. Sin alteraciones de la repolarización.
- **Radiografía:** posteroanterior y lateral de tórax; lateral de columna normales.
- **Densitometría ósea:** Z5 lumbar -2,1, TS cuello femoral -1,9. Se le practicó acromioplastia anteroinferior según técnica de Neer y reparación del manguito rotador.

Diagnóstico

Se le diagnostica, además de su lesión deportiva, una deficiencia severa de vitamina D con hiperparatiroidismo secundario, probablemente de larga evolución, dados los antecedentes de escasa insolación debidas al trabajo y ejercicio con poca insolación y a una dieta muy limitada de aporte de vitamina D.

Tratamiento

La deficiencia en vitamina D mantenida podría relacionarse con la densidad mineral ósea inapropiadamente baja para su edad y con la aparición de grasa en músculo en la RMN que se ha asociado a niveles bajos de 25OH vitamina D, por lo que se le instaura tratamiento con Hidroferol® 0,266 mg, una ampolla cada semana, prefiriendo una reposición con una menor posología para evitar las complicaciones descritas asociadas a reposiciones elevadas de vitamina D, y se le recomienda que aumente la ingesta de productos ricos en calcio. Comienza la rehabilitación, entrenamientos y se procede con movimientos activos hasta las 6 semanas del posoperatorio.

Se pueden añadir movimientos de baja resistencia a partir de las 10 semanas, con un incremento gradual de la intensidad hasta la máxima mejoría, cercano a los 6 meses del posoperatorio, dependiendo del tamaño y la seguridad de la reparación. En la analítica se han normalizado los niveles de 25OHD₃, que son de 38 ng/ml, la PTH es de 20 pg/ml, habiendo mejorado los rendimientos deportivos y empezando los entrenamientos y mejora del rendimiento en resistencia salto y recuperación.

COMENTARIO COORDINADOR

El caso que nos ocupa pone de manifiesto que, entre población aparentemente sana e incluso deportistas, la insuficiencia en vitamina D es realmente común; en nuestro caso más bien deficiencia por los valores menores a 10 ng/ml cuando se acompaña de factores de riesgo conocidos (trabajo sin exposición solar, ejercicio sin exposición solar, no ingestión de suplementos).

De hecho, el estatus de insuficiencia/deficiencia se acompaña de un hiperparatiroidismo secundario, prueba evidente de la falta de efecto del sistema hormonal D en la absorción eficiente de calcio como revisan los autores.

Aunque otros beneficios de la suplementación generalizada con vitamina D no se confirman en todos los estudios de intervención como la mejoría de la fuerza muscular o el equilibrio, o ciertas tareas físicas; sí que parece razonable que, especialmente en deportistas que luchan por asegurar el mejor estado funcional posible, nos aseguremos de que

tienen un estado del sistema hormonal D adecuado con concentraciones de calcifediol superiores, al menos, a 20-30 ng/ml.

Otra manifestación habitual de estas situaciones de insuficiencia en vitamina D con hiperparatiroidismo secundario (y, por ende, afección ósea) es una hipomineralización ósea. En este contexto, es probable que los valores algo reducidos de este deportista con DMO menor de la esperada (típicamente los futbolistas tienen una masa ósea incrementada en las extremidades), puedan normalizarse al menos con adecuados suplementos de vitamina D y, si fuera necesario, de calcio.

Dr. Esteban Jódar Gimeno

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

Bibliografía

- (1). American Dietetic Association, Dietitians of Canada, American College of Sports Medicine, Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:709–31.
- (2). MacDougall JD, Hicks AL, MacDonald JR, McKelvie RS, Green HJ, Smith KM. Muscle performance and enzymatic adaptations to sprint interval training. *J Appl Physiol* 1998;84:2138–42.
- (3). Dahlquist DT, Dieter BP, Koehle MS. Plausible ergogenic effects of vitamin D on athletic performance and recovery. *J Int Soc Sports Nutr* 2015;12:33.
- (4). O’Riordan JLH, Bijvoet OLM. Rickets before the discovery of vitamin D. *Bonekey Rep* 2014;3:478.
- (5). Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The Role of the Vitamin D Endocrine System in Health and Disease. *N Engl J Med* 1989;320:980–91.
- (6). Bikle DD. Extraskelatal actions of vitamin D. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1376:29–52.
- (7). Bouillon R, Suda T. Vitamin D: calcium and bone homeostasis during evolution. *Bonekey Rep* 2014;3:480.
- (8). Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: Jameson JL, DeGroot LJ, De Kretser DM (David M., Giudice L, Grossman A, Melmed S, et al., editors. *Endocrinol. Adult Pediatr*. 7th Editio, Philadelphia: 2016, p.1018–38.
- (9). Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;111:23–45.
- (10). Quesada-Gomez JM, Diaz-Curiel M, Sosa-Henriquez M, Malouf-Sierra J, Nogues-Solan X, Gomez-Alonso C, et al. Low calcium in take and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:175–7.
- (11). Brännström A, Yu J-G, Jonsson P, Åkerfeldt T, Stridsberg M, Svensson M. Vitamin D in relation to bone health and muscle function in young female soccer players. *Eur J Sport Sci* 2017;17:249–56.
- (12). Close GL, Russell J, Copley JN, Owens DJ, Wilson G, Gregson W, et al. Assessment of vitamin D concentration in non-supplemented professional athletes and healthy adults during the winter months in the UK: Implications for skeletal muscle function. *J Sports Sci* 2013;31:344–53.
- (13). Fishman MP, Lombardo SJ, Kharrazi FD. Vitamin D Deficiency Among Professional Basketball Players. *Orthop J Sport Med* 2016;4:2325967116655742.
- (14). Flueck JL, Hartmann K, Strupler M, Perret C. Vitamin D deficiency in Swiss elite wheelchair athletes. *Spinal Cord* 2016;54:991–5.
- (15). Hamilton B, Grantham J, Racinais S, Chalabi H. Vitamin D deficiency is endemic in Middle Eastern sportsmen. *Public Health Nutr* 2010;13:1528–34.
- (16). Krzywanski J, Mikulski T, Krystofiak H, Mlynczak M, Gaczynska E, Ziemia A. Seasonal Vitamin D status in polish elite athletes in relation to sun exposure and oral supplementation. *PLoS One* 2016;11:e0164395.
- (17). Magee PJ, Pourshahidi LK, Wallace JMW, Cleary J, Conway J, Harney E, et al. Vitamin D status and supplementation in elite Irish athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2013;23:441–8.
- (18). Morton JP, Iqbal Z, Drust B, Burgess D, Close GL, Brukner PD. Seasonal variation in vitamin D status in professional soccer players of the English Premier League. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37:798–802.
- (19). Pritchett K, Pritchett R, Ogan D, Bishop P, Broad E, Lacroix M. 25(OH)D status of elite athletes with spinal cord injury relative to lifestyle factors. *Nutrients* 2016;8:E374.
- (20). Sghaier-Ayadi A, Feki M, Bezrati-Ben Ayed I, Abene O, Ben Fredj MK, Kaabachi K, et al. Vitamin D status and determinants of deficiency in non-supplemented athletes during the winter months in Tunisia. *Biol Sport* 2015;32:281–7.
- (21). Bescós García R, Rodríguez Guisado FA. Low levels of vitamin D in professional basketball players after wintertime: relationship with dietary intake of vitamin D and calcium. *Nutr Hosp* 2011;26:945–51.
- (22). Galan F, Ribas J, Sánchez-Martínez PM, Calero T, Sánchez AB, Muñoz A. Serum 25-hydroxyvitamin D in early autumn to ensure vitamin D sufficiency in mid-winter in professional football players. *Clin Nutr* 2012;31:132–6.
- (23). Valtueña J, Domínguez D, Tíl L, González-Gross M, Drobnic F. High prevalence of vitamin D insufficiency among elite Spanish athletes: the importance of outdoor training adaptation. *Nutr Hosp* 2014;30:124–31.
- (24). 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 y Nutr (English Ed)* 2017;64:7–14.
- (25). Owens DJ, Allison R, Close GL. Vitamin D and the Athlete: Current Perspectives and New Challenges. *Sport Med* 2018;48:3–16.
- (26). Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
- (27). Rigueira García AI. Recomendaciones sobre suplementos de vitamina D y calcio para las personas adultas en España. *Rev Esp Salud Pública* 2012;86:461–82.
- (28). Petersen B, Wulf HC, Triguero-Mas M, Philipsen PA, Thieden E, Olsen P, et al. Sun and ski holidays improve vitamin D status, but are associated with high levels of DNA damage. *J Invest Dermatol* 2014;134:2806–13.
- (29). Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982;319:74–6.
- (30). US Department of Health and Human Services. The Surgeon General’s Call to Action to Prevent Skin Cancer. 2014.
- (31). Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014;39:322–50.
- (32). Grivetti LE, Applegate EA. From Olympia to Atlanta: a cultural-historical perspective on diet and athletic training. *J Nutr* 1997;127:860S–868S.
- (33). Gardner P. Athletics of the ancient world. By E. Norman Gardiner. The Clarendon Press, Oxford, 1930. pp. X, 246 and 216 illustrations. 28s. *Antiquity* 1931;5:376–7.
- (34). Hess AF. The Prevention and Cure of Rickets by Sunlight. *Am J Public Health (N Y)* 1922;12:104–7.

Bibliografía

- (35). Ronge HE. Increase of physical effectiveness by systematic ultraviolet irradiation. *Strahlentherapie* 1952;88:563–6.
- (36). Hettinger T, Muller EA. Seasonal course of trainability of musculature. *Int Z Angew Physiol* 1956;16:90–4.
- (37). Svedenhag J, Sjodin B. Physiological characteristics of elite male runners in and off-season. *Can J Appl Sport Sci* 1985;10:127–33.
- (38). Erikssen J, Rodahl K. Seasonal variation in work performance and heart rate response to exercise - A study of 1,835 middle-aged men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1979;42:133–40.
- (39). Cannell JJ, Hollis BW, Sorenson MB, Taft TN, Anderson JJB. Athletic performance and vitamin D. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:1102–10.
- (40). Gorkin Z, Gorkin M, Telenco N. The effect of ultraviolet irradiation upon training for 100 m sprint. *Fiziol Zh USSR* 1938;25:695–701.
- (41). Lehmann G, Mueller E. Ultraviolet irradiation and altitude fitness. *Lufahrt Medizin* 1944;9:37–43.
- (42). Allen RM, Cureton TK. Effect of ultraviolet radiation on physical fitness. *Arch Phys Med Rehabil* 1945;26:641–4.
- (43). Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: Form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 2013;34:33–83.
- (44). Prineas JW, Mason AS, Henson RA. Myopathy in Metabolic Bone Disease. *Br Med J* 1965;1:1034–6.
- (45). Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976;307:626–9.
- (46). Skaria J, Katiyar BC, Srivastava TP, Dube B. Myopathy and neuropathy associated with osteomalacia. *Acta Neurol Scand* 1975;51: 37–58.
- (47). Gilsanz V, Kremer A, Mo AO, Wren TAL, Kremer R. Vitamin D status and its relation to muscle mass and muscle fat in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1595–601.
- (48). Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, et al. Deletion of Vitamin D Receptor Gene in Mice Results in Abnormal Skeletal Muscle Development with Deregulated Expression of Myoregulatory Transcription Factors. *Endocrinology* 2003;144:5138–44.
- (49). Girgis CM, Cha KM, Houweling PJ, Rao R, Mokbel N, Lin M, et al. Vitamin D Receptor Ablation and Vitamin D Deficiency Result in Reduced Grip Strength, Altered Muscle Fibers, and Increased Myostatin in Mice. *Calcif Tissue Int* 2015;97:602–10.
- (50). Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Hong TT, Zhang Y, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation* 2011;124:1838–47.
- (51). Oku Y, Tanabe R, Nakaoka K, Yamada A, Noda S, Hoshino A, et al. Influences of dietary vitamin D restriction on bone strength, body composition and muscle in rats fed a high-fat diet: Involvement of mRNA expression of MyoD in skeletal muscle. *J Nutr Biochem* 2016;32:85–90.
- (52). Domingues-Faria C, Chanet A, Salles J, Berry A, Giraudet C, Patrac V, et al. Vitamin D deficiency down-regulates Notch pathway contributing to skeletal muscle atrophy in old wistar rats. *Nutr Metab* 2014;11:47.
- (53). Srikuea R, Hirunsai M. Effects of intramuscular administration of $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ during skeletal muscle regeneration on regenerative capacity, muscular fibrosis, and angiogenesis. *J Appl Physiol* 2016;120:1381–93.
- (54). Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Camargo CA, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:438–47.
- (55). Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women - A population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology* 2007;46:1852–7.
- (56). Ke CY, Yang FL, Wu WT, Chung CH, Lee RP, Yang WT, et al. Vitamin D₃ reduces tissue damage and oxidative stress caused by exhaustive exercise. *Int J Med Sci* 2016;13:147–53.
- (57). Makanae Y, Ogasawara R, Sato K, Takamura Y, Matsutani K, Kido K, et al. Acute bout of resistance exercise increases vitamin D receptor protein expression in rat skeletal muscle. *Exp Physiol* 2015;100:1168–76.
- (58). Chaillou T, Lee JD, England JH, Esser K a, McCarthy JJ. Time course of gene expression during mouse skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* 2013;115:1065–74.
- (59). Olsson K, Saini A, Strömberg A, Alam S, Lilja M, Rullman E, et al. Evidence for Vitamin D receptor expression and direct effects of $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in human skeletal muscle precursor cells. *Endocrinology* 2016;157:98–111.
- (60). Owens DJ, Sharples AP, Polydorou I, Alwan N, Donovan T, Tang J, et al. A systems-based investigation into vitamin D and skeletal muscle repair, regeneration, and hypertrophy. *Am J Physiol Metab* 2015;309:E1019–31.
- (61). Barker T, Schneider ED, Dixon BM, Henriksen VT, Weaver LK. Supplemental vitamin D enhances the recovery in peak isometric force shortly after intense exercise. *Nutr Metab* 2013;10:69.
- (62). Rodman JS, Baker T. Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin D-depleted rats. *Kidney Int* 1978;13:189–93.
- (63). Curry OB, Basten JF, Francis MJO, Smith R. Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum of muscle from vitamin D-deficient rabbits. *Nature* 1974;249:83–4.
- (64). Dritanti L, de Boland AR, Boland R. Stimulation of calmodulin synthesis in proliferating myoblasts by $1,25$ -dihydroxy-vitamin D₃. *Mol Cell Endocrinol* 1990;74:143–53.
- (65). Zanello SB, Boland RL, Norman AW. cDNA sequence identity of a vitamin D-dependent calcium-binding protein in the chick to calbindin D-9K. *Endocrinology* 1995;136:2784–7.
- (66). Ryan ZC, Craig TA, Folmes CD, Wang X, Lanza IR, Schaible NS, et al. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ regulates mitochondrial oxygen consumption and dynamics in human skeletal muscle cells. *J Biol Chem* 2016;291:1514–28.
- (67). Sinha A, Hollingsworth KG, Ball S, Cheetham T. Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E509–13.
- (68). Schubert L, DeLuca HF. Hypophosphatemia is responsible for skeletal muscle weakness of vitamin D deficiency. *Arch Biochem Biophys* 2010;500:157–61.

Bibliografía

- (69). Jensen MB. Vitamin D and male reproduction. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:175–86.
- (70). Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology* 2000;141:1317–24.
- (71). Anic GM, Albanes D, Rohrmann S, Kanarek N, Nelson WG, Bradwin G, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and serum sex steroid hormones among men in NHANES. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85:258–66.
- (72). Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* 2011;43:223–5.
- (73). Heijboer AC, Oosterwerff M, Schroten NF, Eekhoff EMW, Chel VGM, de Boer RA, et al. Vitamin D supplementation and testosterone concentrations in male human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83:105–10.
- (74). Koundourakis NE, Androulakis NE, Malliaraki N, Margioris AN. Vitamin D and exercise performance in professional soccer players. *PLoS One* 2014;9:e101659.
- (75). Fitzgerald JS, Peterson BJ, Warpeha JM, Johnson SC, Ingraham SJ. Association Between Vitamin D Status and Maximal-Intensity Exercise Performance in Junior and Collegiate Hockey Players. *J Strength Cond Res* 2015;29:2513–21.
- (76). Bezrati I, Hammami R, Ben Fradj MK, Martone D, Padulo J, Feki M, et al. Association of plasma 25-hydroxyvitamin D with physical performance in physically active children. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;41:1124–8.
- (77). Hildebrand RA, Miller B, Warren A, Hildebrand D, Smith BJ. Compromised Vitamin D Status Negatively Affects Muscular Strength and Power of Collegiate Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2016; 26:558–64.
- (78). Hamilton B, Whiteley R, Farooq A, Chalabi H. Vitamin D concentration in 342 professional football players and association with lower limb isokinetic function. *J Sci Med Sport* 2014;17:139–43.
- (79). Dubnov-Raz G, Livne N, Raz R, Rogel D, Cohen AH, Constantini NW. Vitamin D concentrations and physical performance in competitive adolescent swimmers. *Pediatr Exerc Sci* 2014;26:64–70.
- (80). Barker T, Henriksen V, Martins T, Hill H, Kjeldsberg C, Schneider E, et al. Higher Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Associate with a Faster Recovery of Skeletal Muscle Strength after Muscular Injury. *Nutrients* 2013;5:1253–75.
- (81). Allison RJ, Close GL, Farooq A, Riding NR, Salah O, Hamilton B, et al. Severely vitamin D-deficient athletes present smaller hearts than sufficient athletes. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:535–42.
- (82). Wyon MA, Koutedakis Y, Wolman R, Nevill AM, Allen N. The influence of winter vitamin D supplementation on muscle function and injury occurrence in elite ballet dancers: A controlled study. *J Sci Med Sport* 2014;17:8–12.
- (83). Wyon MA, Wolman R, Nevill AM, Cloak R, Metsios GS, Gould D, et al. Acute Effects of Vitamin D 3 Supplementation on Muscle Strength in Judoka Athletes: A Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Clin J Sport Med* 2016;26:279–84.
- (84). Todd JJ, McSorley EM, Pourshahidi LK, Madigan SM, Laird E, Healy M, et al. Vitamin D3 supplementation using an oral spray solution resolves deficiency but has no effect on VO2max in Gaelic footballers: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 2017;56:1577–87.
- (85). Jastrzębska M, Kaczmarczyk M, Jastrzębski Z. Effect of Vitamin D supplementation on training adaptation in well-trained soccer players. *J Strength Cond Res* 2016;30:2648–55.
- (86). Close GL, Leckey J, Patterson M, Bradley W, Owens DJ, Fraser WD, et al. The effects of vitamin D3 supplementation on serum total 25[OH]D concentration and physical performance: A randomised dose-response study. *Br J Sports Med* 2013;47:692–6.
- (87). Nieman DC, Gillitt ND, Andrew Shanely R, Dew D, Meaney MP, Luo B. Vitamin D2 supplementation amplifies eccentric exercise-induced muscle damage in NASCAR pit crew athletes. *Nutrients* 2013;6: 63–75.
- (88). Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin d on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99: 4336–45.
- (89). Von Hurst PR, Beck KL. Vitamin D and skeletal muscle function in athletes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:539–45.
- (90). Chiang CM, Ismaeel A, Griffis RB, Weems S. Effects of Vitamin D supplementation on muscle strength in athletes: A systematic review. *J Strength Cond Res* 2017;31:566–74.
- (91). Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 5387–91.
- (92). Logan VF, Gray AR, Peddie MC, Harper MJ, Houghton LA. Long-term vitamin D3 supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25-hydroxyvitamin D status over the winter months. *Br J Nutr* 2013;109:1082–8.
- (93). Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:205–8.
- (94). Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int* 2018;29: 1697–711.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). **Excipientes con efecto conocido:** Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.3. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración. Posología.** La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol: • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Vía oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. -Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), 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 deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio. -**Insuficiencia hepática o biliar:** En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. -**Insuficiencia renal:** Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. -**Insuficiencia cardíaca:** Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. -**Hipoparatiroidismo:** La 1-alfa-hidroxiolasa va a activarse por la parathormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. -**Cálculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. -Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. -El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. -**Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-deshidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. - Fenoitina, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - **Glucósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. -Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la **colestiramina, el colestipol o el orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. -Algunos antibióticos, como **la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción 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 cardíacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progrese se puede producir anorexia. **Trastornos hepatobiliares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis. Síntomas:** La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonía (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** (Consultar la ficha técnica extendida). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia) **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 EUROS (PVP IVA).

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

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



4-5 veces más
efectivo que
colecalfiferol¹



Más rápido y 3-6
veces más potente²



35
años

DE EXPERIENCIA
EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE
LA HIPOVITAMINOSIS D

Calcifediol, la vitamina D referencia

FINANCIADO
POR EL SNS

10 cápsulas blandas

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



Apto para
diabéticos

Apto para
celíacos

Sin
lactosa

Fácil
deglución



HIDRO21950003619

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

FAES FARMA