

**SITUACIONES CLÍNICAS**

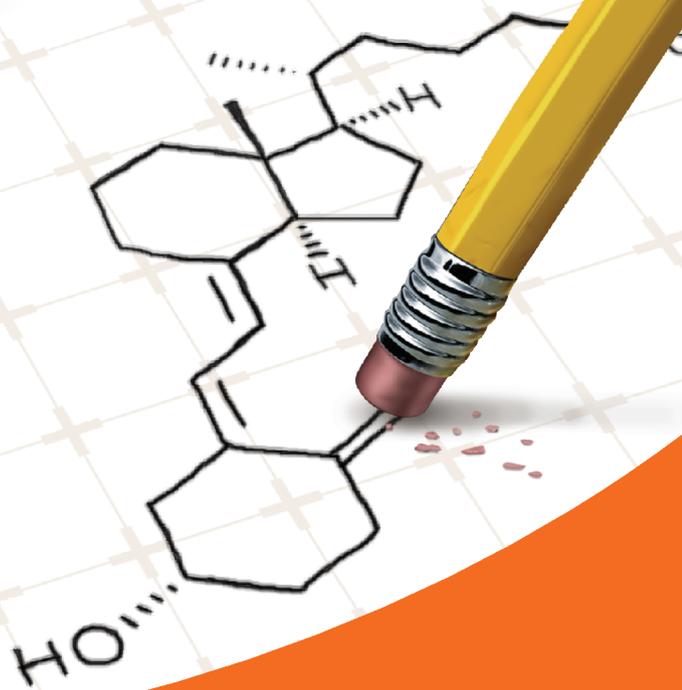
# Déficit de Vitamina D

## EPOC y asma

**Dr. Ramón Agüero Balbín**

Servicio de Neumología

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla  
Santander



# Situaciones clínicas

## Déficit de vitamina D

### EPOC y asma

La vitamina D<sub>3</sub> es producida en la piel desde el 7-dehidrocolesterol en un proceso dual donde el anillo B se rompe bajo los rayos ultravioleta (p.e. el sol), y la pre-vitamina D<sub>3</sub> formada en este proceso se isomeriza en vitamina D<sub>3</sub> a través de un procedimiento termosensitivo no catalítico. Posteriormente esta vitamina sufre varios pasos hasta convertirse en su metabolito activo -1,25(OH)<sub>2</sub>D-. Además, pequeñas cantidades de vitamina D pueden entrar al organismo por la dieta a través de su absorción intestinal y se activan por hidroxilación.

Aparte de su actuación clásica sobre el metabolismo óseo, se conocen otros muchos papeles de la vitamina D, y existen receptores para su forma activa en la gran mayoría de los tejidos del cuerpo. También se ha comprobado la presencia de la enzima CYP27B1 en muchos de estos tejidos. Esta enzima es responsable de la conversión del calcifediol (metabolito del colecalciferol) en calcitriol (forma activa de la vitamina D), siendo su regulación en los tejidos extra-renales diferente de la que se da en el riñón<sup>1</sup>.

Las **acciones extraóseas de la vitamina D** son mediadas por el control de la expresión genética en órganos tales como cerebro, próstata, colon y células inmunes, regulando, por ejemplo, la proliferación celular, diferenciación, apoptosis y angiogénesis. Por ello, en la actualidad se considera a la vitamina D más como una hormona que como una simple vitamina, habiendo demostrado en modelos animales y en cultivos celulares que mejora la producción de insulina, modula la actividad de las células T y B, aumenta la actividad fagocítica, mejora la resistencia del músculo liso vascular, reduce el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes e inhibe el crecimiento celular en cáncer<sup>2</sup>.

La **deficiencia de vitamina D es muy prevalente independientemente de la edad, y afecta hasta a un 20 % de la población mundial. Varios factores están implicados en esta situación de hipovitaminosis. Entre ellos, una disminución de su producción endógena debido a una baja exposición solar, o una ingesta deficiente en vitamina D a través de la dieta.**

Lo que no ofrece duda alguna es que **la deficiencia en vitamina D está asociada a varias enfermedades, siendo ella misma un marcador de un mal estado de salud**<sup>3</sup>. Así, se ha comprobado un aumento del riesgo en todas las causas de mortalidad con relación al descenso importante en los niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> (calcifediol)<sup>4</sup>.

Diversos estudios han mostrado una relación entre la presencia de deficiencia de vitamina D y diversos cánceres (como pueden ser los de colon, mama, ovario, próstata o linfoma) o procesos cardiovasculares (e.j. pobre control de hipertensión arterial o fallo cardíaco congestivo)<sup>5-8</sup>.

Además, se ha demostrado una asociación entre hipovitaminosis D y un elevado riesgo de infecciones de, por ejemplo, influenza, tuberculosis y neumonía. Y varios estudios observacionales efectuados en pacientes críticos han comprobado la asociación entre la deficiencia de vitamina D con resultados adversos (riesgo de muerte, mayor duración de ventilación, largas estancias en UCI, aumento de la incidencia de fallo multiorgánico particularmente renal, etc.)<sup>9,10</sup>.

### Vitamina D en la EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación irreversible al flujo aéreo. Además, los enfermos pueden sufrir episodios de agudización con importantes consecuencias para el paciente. Dichas agudizaciones son causadas fundamentalmente por procesos infecciosos, víricos o bacterianos. Algunos individuos son más susceptibles a estos procesos (exacerbadores frecuentes), presentando peores resultados en salud que los no exacerbadores.

Aunque en algún estudio poblacional se ha encontrado una correlación negativa entre los niveles séricos de vitamina D y la prevalencia de EPOC<sup>11</sup>, su causalidad no ha podido ser probada<sup>12</sup>. Una hipótesis al respecto trataría acerca de la capacidad de la vitamina D para inhibir la proliferación de las células del músculo liso bronquial, evitando por lo tanto el remodelado bronquial. En modelos animales se ha comprobado que la deficiencia inducida en vitamina D mediante manipulación en la dieta reducía el volumen pulmonar y aumentaba la resistencia de la vía aérea<sup>13</sup>. También se ha visto en humanos que la delección en los genes de la vitamina D conduce a un desarrollo acelerado de EPOC, con disminución de los volúmenes pulmonares, un aumento de los mediadores proinflamatorios y una sobreexpresión de metaloproteinasas<sup>14</sup>.

Las exacerbaciones de la EPOC son más frecuentes en invierno, y se ha especulado mucho acerca de su relación con bajos niveles de vitamina D en ese periodo, lo que podría estar relacionado con un déficit en la inmunidad innata<sup>15-18</sup>. Un excelente trabajo publicado en Lancet<sup>19</sup> demostró que el tratamiento con vitamina D prevenía las exacerbaciones moderadas y severas en los pacientes con EPOC que presentaban deficiencias importantes en dicha vitamina (AHR, 0,57; IC 95 %, 0,35-0,92; p=0,021). En otros trabajos, sin embargo, esta deficiencia en vitamina D no se ha asociado significativamente con la severidad de la EPOC y de sus exacerbaciones<sup>20</sup>.

En estos momentos se están llevando a cabo dos importantes ensayos clínicos para investigar el efecto de la administración

de vitamina D sobre el riesgo de presentar exacerbaciones de la EPOC y de otras enfermedades respiratorias como el asma<sup>21,22</sup>.

Y no debemos olvidar también la contribución de la vitamina D en las múltiples **comorbilidades de la EPOC**, como la osteoporosis, la debilidad muscular y las enfermedades cardiovasculares, por la especial relevancia de estos procesos añadidos frecuentemente a dicha enfermedad.

## Vitamina D en el asma

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria de la pequeña vía aérea caracterizada por episodios recurrentes de disnea, sibilancias, tos y opresión torácica comúnmente conocidos como agudizaciones asmáticas. Esta enfermedad afecta a todos los grupos de edad, con una prevalencia del 10 % en niños y del 7,6 % en adultos<sup>23</sup>. Como en el caso de la EPOC, las agudizaciones del asma están íntimamente relacionadas con su morbilidad y mortalidad, y se clasifican como severas cuando requieren de tratamiento sistémico con esteroides, necesitan hospitalización o frecuentes visitas a los departamentos de Urgencias.

Los niveles de vitamina D están frecuentemente disminuidos en los pacientes asmáticos, y se han planteado varios mecanismos por los que esta vitamina podría estar relacionada con el desarrollo del asma y de las alergias (Figura 1)<sup>24,25</sup>.

Aparte de sus efectos antiinflamatorios y sobre el incremento de la actividad antimicrobiana, la vitamina D potencia la respuesta a los esteroides inhalados en los pacientes asmáticos, lo cual puede tener importantes efectos terapéuticos. Además, los niveles bajos de vitamina D se han relacionado con un riesgo aumentado de agudizaciones asmáticas<sup>26,27</sup>, para lo que se han postulado también varias teorías al respecto (Figura 2).

En una revisión Cochrane que incluyó 7 estudios en más de 1000 pacientes entre niños y adultos que presentaban un asma leve o moderada, la administración oral de vitamina D dismi-

nuyó significativamente el número de agudizaciones asmáticas que requerían tratamiento con esteroides sistémicos, así como la necesidad de hospitalización o de visitas a los servicios de urgencias por dichas exacerbaciones, sin presentar efecto alguno en el control diario de los síntomas, en la utilización de medicación de rescate, en la función pulmonar o en la incidencia de efectos adversos en los pacientes<sup>28</sup>. De cualquier modo, tanto en estos estudios analizados como en muchos otros, existe el problema de una amplia heterogeneidad en las dosis y posologías de la vitamina D.

Una cuestión no totalmente aclarada aún es la asociación de la vitamina D con el desarrollo del asma. La deficiencia en vitamina D en embarazadas y en la población infantil es bastante común, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. En algunos estudios aleatorizados al efecto parece no existir una relación con los niveles prenatales de vitamina D con la presencia de asma o sibilancias en la vida posterior, mientras que otros estudios más recientes han demostrado la asociación de bajos niveles de vitamina D en las asmáticas embarazadas con un riesgo elevado de efectos adversos respiratorios en sus niños, entre ellos el asma bronquial<sup>28</sup>.

También se ha podido comprobar que la administración de vitamina D en las etapas iniciales de la vida infantil, como en el caso de niños prematuros, puede tener un efecto protector en la presencia de sibilancias y asma en los niños mayores de 5 años, lo que conllevaría claramente una intervención coste-efectiva para el asma infantil<sup>29</sup>. Estos resultados ciertamente inconsistentes podrían ser explicados por la asociación no lineal y previamente relatada entre la vitamina D y el asma infantil, y se necesitan estudios con mayor poder estadístico y a más largo plazo para corroborar estos efectos tan prometedores.

En la población asmática adulta, existen pocos estudios que hayan investigado la asociación entre los niveles basales de vitamina D, los suplementos de esta y el control del asma. En este sentido, aunque no se ha demostrado claramente un peor control del asma en los adultos con bajos niveles de vitamina D, algunos trabajos parecen indicar un riesgo mayor, por lo que se necesita de mayor evidencia al respecto.

FIGURA 1

### Mecanismos de la vitamina D implicados en el desarrollo del asma y las alergias

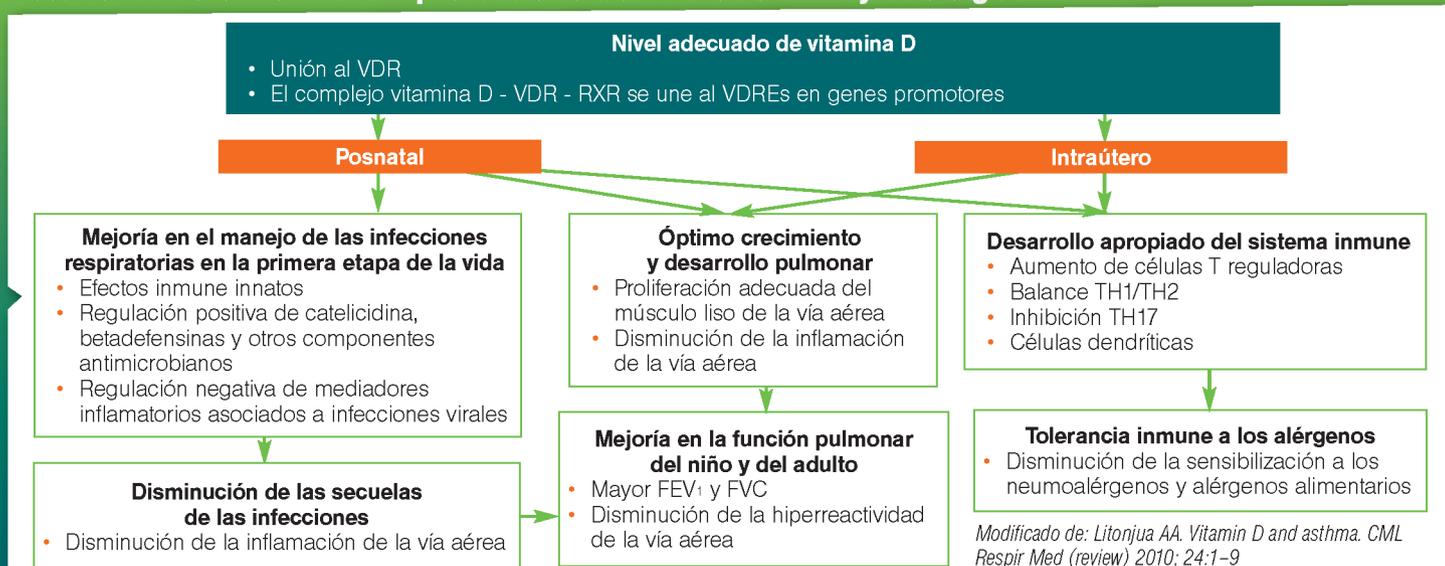
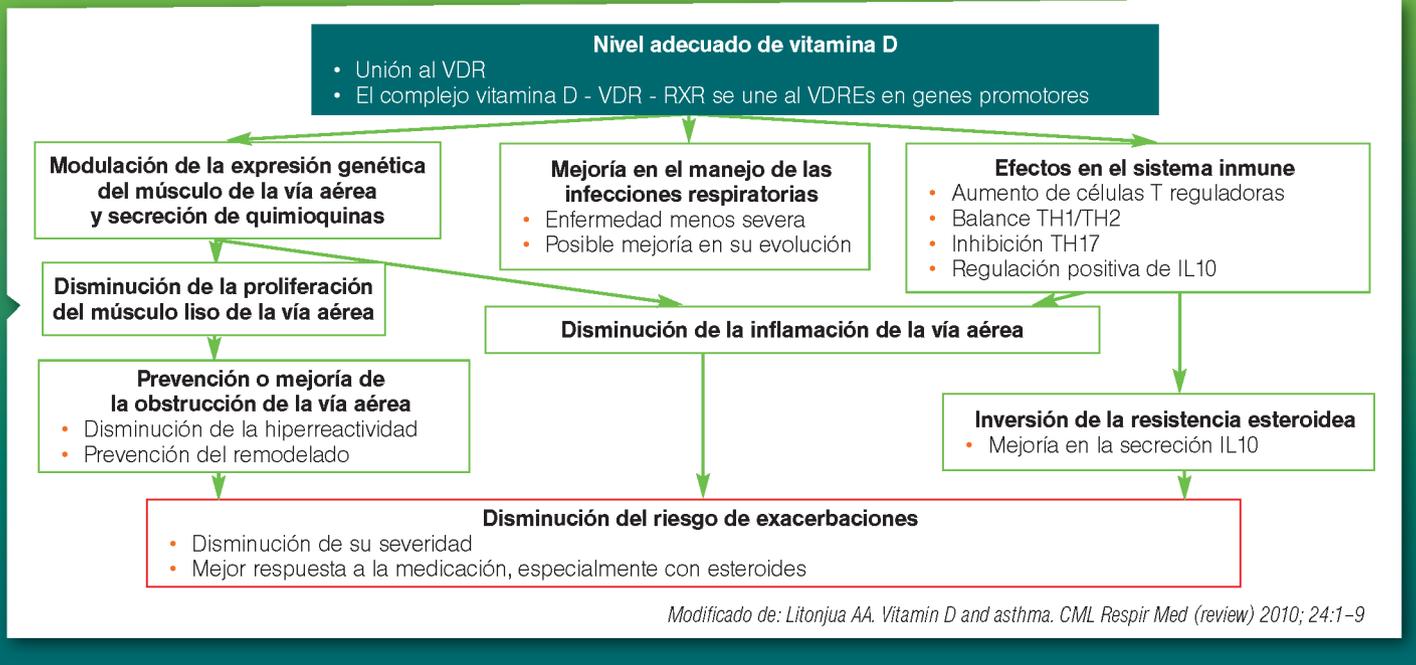


FIGURA 2

**Mecanismos de la vitamina D asociados a la disminución de las agudizaciones asmáticas**



**Conclusiones**

- La vitamina D presenta en el organismo muchos más efectos que los propiamente implicados en el metabolismo del calcio, por lo que se la considera actualmente más como una hormona<sup>30</sup>.
- Una gran proporción de la población mundial tiene deficiencia de vitamina D, contribuyendo a ello factores relevantes como edad, hábitos nutricionales, localización geográfica, época del año, etc.
- La deficiencia de vitamina D parece relacionarse con un mal estado de salud, asociándose a multitud de enfermedades.
- En la EPOC se baraja la hipótesis de una posible relación entre niveles bajos de vitamina D y un aumento de la prevalencia de esta enfermedad. Sin embargo, a día de hoy no existen estudios que determinen una asociación de causalidad.

- Sin embargo, existen varios trabajos que relacionan una deficiencia de vitamina D con un aumento de exacerbaciones que presentan dichos enfermos, mejorando este aspecto con el aporte de dicha vitamina D.
- En el asma bronquial de algunos grupos etarios parece apreciarse la asociación de bajos niveles de vitamina D en los primeros días de vida de los niños con la presencia de asma en la población infantil de más de 5 años.
- Al igual que en la EPOC, existen trabajos que apoyan la menor incidencia de agudizaciones asmáticas graves con la administración oral de vitamina D, pero se necesitan aún de mayores estudios para demostrar la asociación de bajos niveles de vitamina D con el mal control del asmático adulto<sup>28</sup>.

**Bibliografía**

1. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-29. 2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81. 3. Autier P, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):76-89. 4. Schottker B, et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and United States. *BMJ* 2014;348:g365c. 5. Grant WB, et al. Evidence supporting the role of vitamin D in reducing the risk of cancer. *J Intern Med.* 2002; 252(2):178-9. 6. Giovannucci E, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(7):451-9. 7. Zittermann A, et al. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail Rev.* 2006;11(1):25-33. 8. Krause R, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352(9129):709-10. 9. de Haan K, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(6): 660. 10. McNally JD, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2017;21(1):287. 11. Wright RJ. Make no bones about it: increasing epidemiologic evidence links vitamin D to pulmonary function and COPD. *Chest* 2005;128(6):3781-3. 12. Shaheen SO, et al. Relationship of vitamin D status to adult function and COPD. *Thorax* 2011;66(8):692-8. 13. Zosky GR, et al. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(10):1336-43. 14. Janssens W, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax* 2010;65(3): 215-20. 15. Herr C, et al. The role of vitamin D in pulmonary disease. COPD, asthma, infection and cancer. *Respir. Res.* 2011;12 (1):31. 16. Holick MF. Vitamin deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81. 17. Ginde AA, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009;169: 384-90. 18. Hope-Simpson RE. The role of season in the epidemiology of influenza. *J Hyg (Lond)* 1981;86(1):35-47. 19. Martineau AR, et al. Vitamin D supplementation in patients with Chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicenter, double-blind randomized controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(2): 120-30. 20. Kunisaki KM, et al. COPD clinical research Network. Vitamin D levels and risk of acute exacerbation of Chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3): 286-90. 21. Lung VITAL: Rationale, design, and baseline characteristics of an ancillary study evaluating the effects of vitamin D and/or marine omega-3 fatty acid supplements on acute exacerbations of chronic respiratory disease, asthma control, pneumonia and lung function in adults. *Clinical Trials.* Gov. ID number NCT01169259. 22. Prevention of exacerbations in patients with COPD and vitamin D deficiency through vitamin D supplementation (PRECOVID): a study protocol. *Clinical Trials.* Gov. ID number NCT02122627. 23. 2019 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Reporte principal: <https://ginasthma.org/gina-reports/> 24. Brehm JM, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(1):52-8. 25. Confino-Cohen R, et al. Vitamin D, asthma prevalence and asthma exacerbations: a large adult population-based study. *Allergy* 2014;69(12):1673-80. 26. García de Tena J, et al. Papel de la vitamina D en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y otras enfermedades respiratorias. *Arch. Bronconeumol.* 2014;50: 179-84. 27. Sharief S, et al. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127: 1195-202. 28. Martineau AR, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9: CD011511. 29. Hibbs AM, et al. The effect of vitamin D supplementation on recurrent wheezing in black infants who were born preterm: the D-wheeze randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:2086-94. 30. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):491S-9S. 31. Beyhan S, et al. Asociación del déficit de vitamina D con la función pulmonar y el control del asma. *Arch Bronconeumol.* 2017;53:186-91.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). **Excipientes con efecto conocido:** Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.3. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, **en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo**, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol: • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque el requerimiento de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Vía oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. -Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalcemia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). -Litiasis cálcica. -Hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se 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-hidroxilasa va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. -Cálculos renales: Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. -Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. -El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. -Interferencias con pruebas analíticas: Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: **Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak**, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-deshidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - Fenitoína, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - Glucósidos cardíacos: El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. -Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - Parafina y aceite mineral: Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - Diuréticos tiazídicos: La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. -Algunos antibióticos, como la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol, pueden aumentar la absorción de calcio. - Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio: Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - Verapamilo: Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción 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: nefrocálculosis 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](http://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, hipofosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocálculosis, 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 hemodilísis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** (Consultar la ficha técnica extendida). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 4 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de 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. **REGÍMEN 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).

**BIBLIOGRAFÍA:** (\*) De acuerdo a Ficha Técnica, la posología general recomendada con calcifediol (Hidroferol) para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D es de una cápsula blanda (266 microgramos) al mes. El colecalciferol, sin embargo, recomienda un frasco o cápsula dura (25.000 UI) a la semana durante el primer mes con posterior bajada de dosis según criterio médico. (\*\*) PVP según Nomenclador. #Para conseguir un incremento rápido de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D. 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. Nomenclador de Facturación de Febrero-2018. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclador.do>. Acceso: 02/2018.

# HIDROFEROL<sup>®</sup> 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

**40 años**  
DE EXPERIENCIA  
EN EL TRATAMIENTO  
DE LA HIPOVITAMINOSIS D

Calcifediol es  
**12 veces**  
más económico  
que colecalciferol

1 cápsula blanda de Hidroferol cuesta 1,30 € =  
1,30 € /mes versus colecalciferol 4 frascos  
o cápsulas duras = 15,61 €/mes (\*\*)

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

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

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

👉 10 cápsulas blandas



FINANCIADO POR EL SNS



Fácil  
deglución

Sin  
lactosa

Apto para  
celíacos

Apto para  
diabéticos



## La vitamina D todos

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



**FAES FARMA**