

10

CUESTIONES CLAVE SOBRE HORMONA



Dra. Carmen Valdés y Llorca

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
CS Fuencarral. Da norte (Sermas) Madrid. Vocal del
Comité científico del Observatorio de la Adherencia al
Tratamiento (OAT). Miembro del Consejo Asesor de la
Cátedra de Adherencia de la Universidad Miguel
Hernández de Alicante (UMH)







¿Qué factores deben tomarse en consideración para sospechar una hipovitaminosis D en los pacientes atendidos en Atención Primaria?

En el ser humano, el principal aporte de vitamina D proviene **de la síntesis cutánea, y en menor medida de los alimentos.**

Desde las consultas de Atención Primaria (AP) los médicos de familia estamos familiarizados con distintos perfiles de pacientes que presentan un estado deficitario de vitamina D (también conocida como hormona D). Por ello una buena historia clínica nos pondrá de manifiesto la presencia de factores de riesgo que predispongan su carencia.

Las causas de la escasez de esta hormona —denominación con la que se la conoce actualmente— son muy variadas, y su etiología puede tener su origen en aspectos tanto extrínsecos como intrínsecos¹.

Origen extrínseco:

- Ingesta escasa o inadecuada.
- Exposición solar deficiente, el uso de cremas solares con factor de protección > 8, hiperpigmentación cutánea.
- Vivir en latitudes por encima de los 35°.
- Habitar en zonas con mucha contaminación.

Origen intrínseco:

- Edad avanzada.
- Síndromes de malabsorción (enfermedades inflamatorias intestinales, como enfermedad de Crohn o celiaquía), gastrectomías total o parcial, *by-pass* gástrico, fibrosis quística (insuficiencia del páncreas).
 - Tratamientos farmacológicos que favorezcan el aumento de la motilidad intestinal (laxantes, colestiramina).
 - Situaciones que aumenten la degradación de la vitamina D: tratamientos antirretrovirales para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), anticonvulsivos, tuberculostáticos.
- Enfermedades renales: como la Insuficiencia renal crónica (IRC) o síndrome nefrótico.
- Enfermedades endocrinas: hiperparatiroidismo, pseudohiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, obesidad.
- Hepatopatías crónicas graves, cirrosis hepáticas.
- Piel oscura.
- Embarazo o lactancia.
- Bebé lactante.
- Mutaciones o polimorfismos genéticos.

Las causas de la escasez de esta hormona —denominación con la que se la conoce actualmente— son muy variadas, y su etiología puede tener su origen en aspectos tanto extrínsecos como intrínsecos



2

¿Qué criterios se deben considerar para prescribir un suplemento en pacientes con hipovitaminosis D?

Se sabe que **la hipovitaminosis D afecta a un tercio de la población general** según edad, raza, latitud, nutrición y hábitos socioculturales; sin embargo, se plantean muchas veces dudas sobre la necesidad de identificar su carencia mediante determinaciones analíticas para la administración de suplementos^{1,2}.

Revisadas las distintas recomendaciones de las diferentes sociedades científicas sobre la suplementación, que han sido recogidas en la publicación de la revista internacional sobre endocrinología y metabolismo *Journal Clinic of Endocrinology and Metabolism*³, se concluye que no existe evidencia suficiente para avalar el

screening de deficiencia en asintomáticos y sin condiciones que supongan necesidad de tratamiento o suplementación sin antes medir y evaluar la ingesta diaria.

Deberemos individualizar a la población en riesgo de déficit, puesto que no tendría indicación ni la determinación ni los suplementos en personas sanas.

Task Force⁴ e IOM⁵ respaldan la aplicación de recomendaciones preventivas en población sana, pero no existe evidencia que justifique una intervención a gran escala. Se recomiendan para pacientes con fines clínicos (correlación ingesta y estado sérico con funcionalidad orgánica).

Tabla 1. Población en riesgo de hipovitaminosis D

Raquitismo. Osteomalacia. Osteoporosis	Enfermedad renal crónica
Fallo hepático	Síndromes de malabsorción
Fibrosis quística	Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Chron. Enteritis por radiación. Hiperparatiroidismo
Poscirugía bariátrica	Uso crónico (> 3 meses) anticonvulsivos, glucocorticoides, terapia para HIV, antimicóticos, anticoagulantes, estatinas, colestiramina
Ancianos con historial de caídas (> 2 por año)	Ancianos con historial de fracturas por fragilidad
Obesidad. Trastornos de conducta alimentaria	Diabetes mellitus tipo 2
Enfermedades granulomatosas: TBC, sarcoidosis	Fibromialgia

Adaptado de la GPC Endocrine Society.



*Adaptado de Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266-81⁵.

Adaptado de Hollick MF. Optimal Vitamin D Status for the prevention and treatment of osteoporosis. Drugs Aging. 2007;24(12):1017-29⁷.

a: Algunos organismos consideran este rango también como ESTATUS SUBÓPTIMO

b: RANGO DE REFERENCIA: 20-100 ng/ml

3

¿Existe relación entre la hipovitaminosis D y los factores de riesgo cardiovascular?

Se han publicado diferentes estudios que hablan de los **efectos pleiotrópicos** de la vitamina D, si bien estas cuestiones siguen estudiándose para profundizar en las acciones extraóseas de la misma⁸⁻¹⁰.

Lo que sí está bien definido es la presencia de receptores de vitamina D (VRD) en múltiples regiones del organismo. Una de ellas es el tejido endotelial de los vasos y en la musculatura del mismo, evitando así la inflamación y la disfunción endotelial que generan la agregación y el depósito de placas sobre la pared vascular. Además, la vitamina D activa tiene efecto sobre la hormona paratiroidea (PTH) la cual inhibe el sistema renina-angiotensina¹¹.

En pacientes con riesgo cardiovascular y diabetes mellitus (DM) se ha puesto de manifiesto que niveles adecuados de 25-OH-D mejoran la secreción de insulina, aumentando la sensibilidad periférica de la misma, y gracias a su efecto inmunomodulador se protege la célula β pancreática¹².

El término **diabesidad** fue acuñado por Paul Zimmet en 2001, y surge de la combinación de las palabras "diabetes" y "obesidad". Según esti-

maciones de los expertos, alrededor del 11% de la población española¹³ lo sufre en la actualidad.

Diabetes y obesidad son la epidemia de las sociedades más desarrolladas y su incremento de los últimos años es consecuencia de hábitos higiénico y dietéticos inadecuados.

En la obesidad es conocida la relación entre el incremento del índice de masa corporal (IMC) y el déficit de vitamina D: al ser una hormona liposoluble, la obesidad aumenta su concentración en el tejido adiposo, disminuyendo así los niveles séricos circulantes. La necesidad de suplementación de vitamina D, preferiblemente con calcifediol debido a ser menos lipofílico, en estos casos se ha perfilado como un factor protector frente a las enfermedades cardiovasculares.

Parece existir una **relación inversamente proporcional** entre los niveles de 25-OH-D y el riesgo de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. Sin embargo, aún se necesitan datos más sólidos para definir cuáles serían las dosis óptimas para garantizar la prevención de la morbimortalidad y cuáles serían recomendables, así como establecer el tiempo de duración de la suplementación¹⁴.

Parece existir una relación inversamente proporcional entre los niveles de 25-OH-D3 y el riesgo de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular



4

¿Tienen los niveles adecuados de vitamina D un efecto protector frente al COVID-19?

Esta pandemia ha estado probando los conocimientos y la resistencia de la comunidad sanitaria. Nunca antes nos habíamos enfrentado a una situación de tal magnitud, y hemos ido aprendiendo a través de la evolución de nuestros pacientes. Diferentes estudios han intentado identificar los datos clínicos que predisponen a padecer COVID-19 y que pueden influir en que sus consecuencias sean más o menos graves.

Un estudio de Quesada-Gómez *et al.*¹⁵ postula que la activación de la vía de señalización del receptor de la vitamina D (VDR) puede generar efectos beneficiosos en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)¹⁵ al disminuir la tormenta de citoquinas/quimioquinas, regular el sistema renina-angiotensina, modular la actividad de los neutrófilos y mantener la integridad de la barrera epitelial pulmonar, estimulando la reparación epitelial y disminuyendo así el aumento de la coagulación (figura 1).

Cabe destacar el estudio piloto realizado por Entrenas *et al.*¹⁶ realizado en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, donde se observó

que la administración de calcifediol a pacientes hospitalizados por COVID-19 redujo significativamente su necesidad de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y la gravedad de la enfermedad, así como la mortalidad. Por otro lado, la Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba, con la dirección del Dr. Luque, está llevando a cabo un estudio similar sobre la prevención y tratamiento con calcifediol de los problemas respiratorios causados por COVID-19 en un grupo de 1.000 pacientes¹⁷.

Se están llevando a cabo más estudios con colecalciferol y calcifediol, tanto a nivel nacional como internacional, para analizar la eficacia de su administración en pacientes con neumonía por COVID-19¹⁸.

También otros artículos han señalado que concentraciones bajas de 25-OH-D circulante se asocian con la susceptibilidad a la infección por SARS-COV-2¹⁹ y a la gravedad de la evolución de COVID-19²⁰. En este sentido, cabe destacar la mayor rapidez y potencia del calcifediol para normalizar los niveles de 25-OH-D¹⁵.

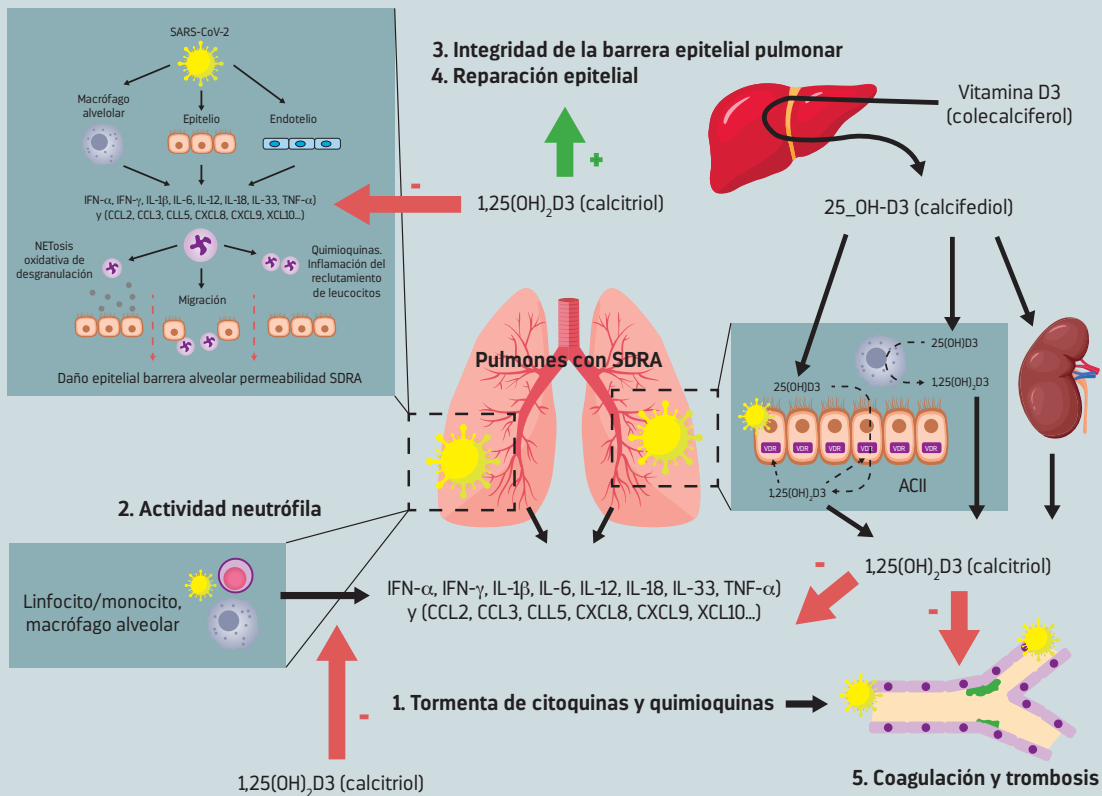


Figura 1. Mecanismos implicados en la patogénesis del SDRA. Activación excesiva y reclutamiento de neutrófilos en el intersticio inflamado y espacio alveolar con alteración de la barrera endotelial-epitelial, daño alveolar, y de la cascada de coagulación generando coágulos intraalveolares y complicaciones trombóticas. El sistema endocrino de la vitamina D minimiza el síndrome de distrés respiratorio agudo. La disponibilidad de calcifediol es crítica para la síntesis del calcitriol, que a través la acción endocrina y autoparacrina sobre el receptor de la vitamina D, disminuye la intensidad de la tormenta de citoquinas y quimioquinas, modula la actividad neutrófila, mantiene la integridad de la barrera epitelial pulmonar, estimula la reparación epitelial y disminuye directa e indirectamente el riesgo de hipercoagulación y de trombosis sistémica o pulmonar.

Fuente: adaptado de Quesada-Gomez JM, et al. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020_166. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020;202105719⁵.

5

¿Es eficaz la suplementación para tratar la osteoporosis y prevenir las fracturas?

El metaanálisis publicado en noviembre de 2018 en *Lancet Diabetes Endocrinology* por J. Bolland, del Departamento de Medicina de la Universidad de Auckland (Nueva Zelanda)²², cuestionaba la evidencia de que la suplementación no previene fracturas o caídas, ni tiene efectos clínicamente significativos en la densidad mineral ósea, lo que ha generado desde su publicación mucha literatura al respecto.

La acción principal de la vitamina D activa o calcitriol (también denominada hormona D) se centra en el metabolismo óseo, regulando la absorción intestinal de calcio y el remodelado óseo⁶. Esta vitamina se activa en el riñón cuando se produce un incremento de la hormona paratiroidea (PTH), existe deficiencia de vitamina D o, básicamente, en respuesta a la caída de la concentración de calcio iónico en sangre.

El hiperparatiroidismo secundario (HPPT secundario) se ha asociado desde hace ya muchos años con osteoporosis tipo II. El aumento de PTH en sangre, causado por niveles bajos de vitamina D, provoca una disminución del fosfato cálcico del hueso y potencia la reabsorción del calcio en el riñón. Esto aumenta la fosfatúria y favorece la pérdida de densidad mineral ósea, produciendo un aumento del riesgo de osteoporosis.

Existe una interrelación entre la ingesta de nutrientes, las concentraciones séricas de 25-OH-D y calcio y la densidad mineral ósea. Así, se ha visto que niveles séricos de 25-OH-D inferiores a 20 ng/mL tienen un impacto negativo en la densidad mineral ósea, y esta pérdida de densidad mineral del hueso está asociada con un mayor riesgo de fractura²².

Las consecuencias clínicas de la deficiencia de vitamina D en algunas poblaciones, como las mujeres menopáusicas, no afectan solamente a las pacientes ya diagnosticadas con osteoporosis, sino que también afecta a mujeres menopáusicas aparentemente sanas con valores de 25-OH-D inferiores a 30 ng/mL. Además, se ha visto que el riesgo de padecer osteoporosis en este grupo de mujeres sanas era 4 veces mayor para aquellas con niveles de deficiencia de 25-OH-D²⁴. De acuerdo con la Guía Europea para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis posmenopáusica 2019, se recomienda la ingesta de 800 mg/día de calcio y la suplementación de vitamina D en pacientes de riesgo con evidencia de insuficiencia de vitamina D²⁴.

En una revisión de 8 ensayos doble ciego aleatorizados controlados en personas mayores (edad media de 65 años o más) con una suple-

mentación oral definida de vitamina D (formas inactivas o activas) se observó que la suplementación de dicha vitamina a una dosis de 700-1.000 UI al día reducía entre un 19% y un 26% el riesgo de caídas. Sin embargo, la suplementación de dosis diarias de vitamina D inferiores a 700 UI no evita las caídas en esta población de riesgo²⁵.

En 2015, Avenell *et al.*²⁷ publicaron una revisión Cochrane donde concluían que la suplementación con calcio y vitamina D podría prevenir las fracturas en mujeres postmenopáusicas y hombres de avanzada edad.

En 2016, la National Osteoporosis Foundation²⁸ publicó un metaanálisis donde concluyó que la suplementación con vitamina D+calcio podría reducir el riesgo de fractura en pacientes institucionalizados o no institucionalizados de edad media o ancianos.

Un metaanálisis llevado a cabo por Zhao *et al.* en 2017²⁹ concluyó que los suplementos con calcio, vitamina D o ambos no estaba asociado con un menor riesgo de fracturas en adultos no institucionalizados. Un año más tarde, una revisión sis-

temática para la US Preventive Task Force concluyó lo mismo³⁰. Sin embargo, hay que tener en cuenta el matiz de que esta falta de asociación se daba en adultos no institucionalizados **que no tengan deficiencia de vitamina D, osteoporosis o fracturas previas**³⁰.

Una revisión de 4 metaanálisis recientes sobre vitamina D y prevención de fractura llevada a cabo por Bischoff-Ferrari (2019) concluyó que la suplementación de vitamina D sola o con calcio está justificada en individuos mayores de 65 años con riesgo de deficiencia de vitamina D y fracturas si se da a una dosis de 800-1.000 UI al día o las equivalentes semanales o mensuales con una buena adherencia²⁶.

Por otro lado, una revisión sistemática y metaanálisis de 2019 realizada por Eleni y Panagiotis³¹ concluyeron que la combinación de vitamina D y calcio podría tener un efecto beneficioso en la reducción de fracturas osteoporóticas. De manera similar, también en 2019, Yao *et al.*³² sugirieron que una suplementación combinada podría ser una estrategia prometedora para reducir el riesgo de fractura.

6

¿Es recomendable la suplementación con vitamina D en los pacientes mayores de 65 años?

Existen muchas controversias en las recomendaciones de ingesta de suplementos de vitamina D, principalmente debido a la falta de unos criterios internacionales que permitan definir un estado óptimo de esta vitamina. Sin embargo, **se ha comprobado que las dosis diarias recomendadas se han incrementado en los últimos 10 años**³³. Existen unos cambios fisiológicos asociados al proceso de envejecer que pueden ser significativos y afectar tanto a la acción como a la producción de vitamina D en los sujetos ancianos: por un lado, a nivel renal, la producción de calcitriol (1,25-OH₂-D) disminuye junto con la función renal (el descenso de actividad de la [1-alfa-hidroxisilasa] y aumento de [25-hidroxitamina D-24-hidroxisilasa] provocan una disminución de la 1,25-OH-D disponible. Por otro, al envejecer la

capacidad de la piel para sintetizar la vitamina D es menor. Y por último, si el paciente tiene la función hepática dañada, se vería afectada la conversión de colecalciferol a calcifediol.

La influencia de la vitamina D en el músculo está mediada por los receptores de vitamina D (VRD) en esa localización. Aunque estos disminuyen en número conforme envejecemos, la suplementación de vitamina D parece aumentar su expresión³⁴.

Un reciente metanálisis de 29 ensayos clínicos controlados y aleatorizados demostró un **efecto positivo de la suplementación de vitamina D respecto a la fuerza muscular**, observándose el mayor beneficio en aquellos que partían de niveles basales de 25-OH-D más bajos y en los sujetos por encima de los 65 años frente a los más jóvenes³⁵.

Tabla 4. Pautas de ingesta de vitamina D en adultos y ancianos sanos. Adaptado de la GPC Endocrine Society³

Autoridad y/o país (año)	Ingesta recomendada de vitamina D (UI/(día))				Autoridad y/o país (año)	Ingesta recomendada de vitamina D (UI/(día))			
	20 años	50 años	65 años	> 75 años		20 años	50 años	65 años	> 75 años
Nuevas guías					Nuevas guías				
IOM (2010)	600	600	600	800	Holanda (2012)	400	400	800	800
Australia-Nueva Zelanda (2013)	600	600	600	800	Bélgica (2009)	400	400	400	800
AACH (2012)	800	800	800	800	Francia (Société Française de Nutrition; 2012)	200	200	400-600	400-600
Países nórdicos (2012)	400	400	400	800	Endocrine Society (2011)	600-2000	600-2000	600-2000	800-2000
OMS-FAO (2003/2012)	200	200	200	200	EFSA-borrador (2016)	600	600	600	600
Reino Unido (SACN 2016)	400	400	400	400					

Un reciente metanálisis de 29 ensayos clínicos controlados y aleatorizados demostró un efecto positivo de la suplementación de vitamina D respecto a la fuerza muscular, observándose el mayor beneficio en aquellos que partían de niveles basales más bajos y en los sujetos por encima de los 65 años frente a los más jóvenes³⁵



7

¿Qué tipos de suplementos de vitamina D hay disponibles para Atención Primaria?

Existen en el arsenal terapéutico formas diferentes de suplementación y variadas presentaciones disponibles para los médicos de AP. Los suplementos considerados fármacos que se

comercializan actualmente en España son el **colecalfiferol (vitamina D3)** y el **calcifediol o calcidiol (25-OH-D3)**. El ergocalciferol (vitamina D2) no se comercializa en España.

Tabla 5. Selección de presentaciones más utilizadas en España. Para más información consultar CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Calcifediol o calcidiol (25-OH-D3)	Hidroferol® 0,266 mg cápsulas blandas (15.960 UI) Hidroferol® 0,266 mg solución oral (15.960 UI) Hidroferol® 0,1 mg/mL (240 UI) Hidroferol® choque 3 mg solución oral (180.000 UI), ampolla monodosis
Colecalciferol (vitamina D3)	Deltius 25.000 UI cápsulas duras Deltius 10.000 UI/mL gotas orales en solución Deltius 25.000 UI/2,5 mL solución oral Videsil 25.000 UI solución oral Videsil 50.000 UI solución oral Vitamina D3 Kern Pharma solución 2.000 UI/ml

Los suplementos de
vitamina D considerados
fármacos que se comercializan
actualmente en España
son el colecalciferol
(vitamina D3) y el calcifediol
o calcidiol (25-OH-D3)



8

¿Qué diferencias hay entre calcifediol y colecalciferol?

Debemos tener en cuenta que la vitamina D3 y la 25-OH-D3 no son equipotentes. Ambas se encuentran de manera natural en nuestro organismo, siendo el calcifediol el metabolito del colecalciferol.

- **Colecalciferol (D3):** es el sustrato inactivo. Deberá hidroxilarse dos veces para pasar

primero a calcifediol y finalmente a calcitriol, la hormona D activa.

- **Calcifediol (25-OH-D3):** es el metabolito del colecalciferol y el precursor directo de la hormona D activa, el calcitriol. Además, es el biomarcador del estatus de la vitamina D en el organismo.

Tabla 6. Diferencias entre calcidiol o calcifediol (25-OH-D3) y colecalciferol (vitamina D3)^{20,33-36}

25-OH-D3, calcidiol o calcifediol³³⁻³⁶	No requiere hidroxilación hepática
	Estable (vida media 2-3 semanas)
	Más hidrofílico, lo que se traduce en un menor secuestro por el tejido adiposo
	Mayor potencia y rapidez
	Curva dosis-respuesta lineal
	Uso preferible en pacientes obesos, con insuficiencia hepática, polimedicados, de edad avanzada, con malabsorción o en aquellos que necesitan un incremento rápido de niveles de 25-OH-D (por ejemplo, con COVID-19 o en tratamiento con bifosfonatos)
Vitamina D3 o colecalciferol³³⁻³⁶	Precursor no activo. Necesita hidroxilación hepática y renal para convertirse en su forma activa
	Presente en alimentos y a través de la síntesis cutánea
	Más lipofílico, presentando un mayor secuestro en el tejido adiposo
	Vida media de 60 días

Calcifediol es el precursor directo de la hormona D activa, el calcitriol. Además, es el biomarcador del estatus de la vitamina D en el organismo



9

¿Qué dosis y pauta de tratamiento es recomendable en los pacientes con hipovitaminosis D?

La pauta de administración de vitamina D o sus derivados puede ser diferente dependiendo

de la edad, el peso, enfermedades crónicas y el nivel sérico de 25-OH-D³⁷.

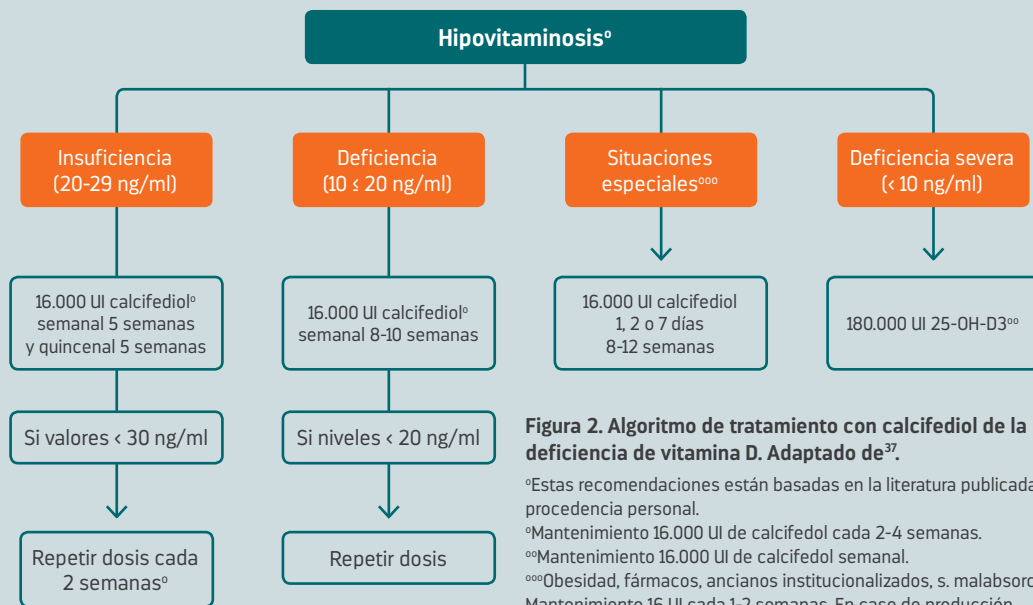


Figura 2. Algoritmo de tratamiento con calcifediol de la deficiencia de vitamina D. Adaptado de³⁷.

^oEstas recomendaciones están basadas en la literatura publicada y de procedencia personal.

^oMantenimiento 16.000 UI de calcifediol cada 2-4 semanas.

^{oo}Mantenimiento 16.000 UI de calcifediol semanal.

^{ooo}Obesidad, fármacos, ancianos institucionalizados, s. malabsorción. Mantenimiento 16 UI cada 1-2 semanas. En caso de producción extrarrenal de vitamina D se necesitarán 16.000 UI durante 4 semanas y una dosis de mantenimiento de 16.000 UI cada 4 semanas.

La pauta de administración de vitamina D o sus derivados puede ser diferente dependiendo de la edad, el peso, enfermedades crónicas y el nivel sérico de 25-OH-D³⁷



10

¿Cómo y cuándo realizar el seguimiento del paciente? Pautas generales

Es necesario tener en cuenta que la variabilidad estacional y el uso de fármacos pueden alterar la respuesta a la suplementación (como corticoides, tuberculostáticos, resincolestiramina...).

El mejor método para determinar el estado corporal de vitamina D consiste en medir la concentración plasmática de 25-OH-D. El valor obtenido indica si los depósitos son suficientes, insuficientes o existe intoxicación.

La vida media de la 25-OH-D₃ de aproximadamente dos semanas. Aunque es la hormona activa, la vida media del 1,25(OH)₂D es menor de 4 horas, circula en sangre con una concentración 1.000 veces menor y, por ello, no es un buen indicador del estado de la vitamina D en sangre. Cuando un individuo es deficiente en vitamina D hay un aumento compensatorio de PTH, la cual estimula la 1-hidroxilasa renal. **Se considera la concentración plasmática óptima de 25-OH-D cuando se encuentra en valores superiores a 20-30 ng/mL³⁸.**

Sugerimos monitorizar las concentraciones séricas de 25-OH D para **valorar la respuesta al tratamiento en intervalos de 3-4 meses**, nunca antes de los 3 meses, hasta alcanzar las concentraciones adecuadas de 25-OH-D, y luego en **intervalos de 6 meses**. Posteriormente una vez al año¹³.

Existen discrepancias sobre el mantenimiento del tratamiento con vitamina D una vez alcanzados los niveles terapéuticos. Lo que sí es aceptado de forma general es evitar la suspensión del tratamiento en los meses de verano, aunque se aumente la insolación, porque la persona deficitaria lo seguirá siendo en esa época del año también³⁹. En el artículo de Graeff-Armas *et al.* se demuestra que una vez se suspende la suplementación los niveles de 25-OH-D caen al nivel basal³⁹.

La recomendación general es mantener el tratamiento mientras existan o perduren los factores de riesgo.

El mejor método para determinar el estado corporal de vitamina D consiste en medir la concentración plasmática de 25-OH-D. El valor obtenido indica si los depósitos son suficientes, insuficientes o existe intoxicación



Bibliografía



1. Varsavsky M, Alonso G, García-Martín A. Vitamina D: presente y futuro. *Rev Clin Esp.* 2014;214:396-402.
2. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014 Jan 14;111(1):23-45. doi: 10.1017/S0007114513001840. Epub 2013 Aug 9.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
4. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al; US Preventive Services Task Force. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;319(15):1592-9.
5. Mastaglia SR, Watson DZ, Oliveri B. Controversia sobre los niveles adecuados de vitamina D para la salud ósea propuestos por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos y la comunidad médica internacional. 2013;9(2):207-16.
6. Hollick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
7. Hollick MF. Optimal Vitamin D Status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging.* 2007;24(12):1017-29.
8. Verstuyft A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney International.* 2010;78:140-5.
9. Yu-Hsien Lai, Te-Chao Fang. The Pleiotropic Effect of Vitamin D. *ISRN Nephrology*, vol. 2013, Article ID 898125, 6 pages, 2013.
10. McCullough PJ, Lehrer DS. Vitamin D, cod liver oil, sunshine, and phototherapy: Safe, effective and forgotten tools for treating and curing tuberculosis infections —A comprehensive review. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2018;177:21-9.
11. Reis JP, von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, Parathyroid Hormone Levels, and the Prevalence of Metabolic Syndrome in Community-Dwelling Older Adults. *Diabetes Care.* 2007 Jun;30(6):1549-55.
12. Mitri J, Pittas AG. Vitamina D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014 Mar;43(1):205-32. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.010. Epub 2013 Dec 12.
13. Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Primer Congreso de Diabetesidad. 26 y 27 de junio de 2020. <http://www.diabetesidad2020.com>
14. Vásquez-Awad D, Cano-Gutiérrez CA, González-Ortiz A, et al. Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Med.* 39(2):140-157.

15. Quesada-Gómez JM, Entrenas-Castillo M, Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised MS SBMB 2020_166. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;202:105719.
16. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Buillon R, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;203:105751.
17. EU Clinical Trial Register. EurACT Number. 2020-001717-20. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001717-20/ES#A>
18. Cervero Jiménez M, Sanz Moreno J, López Wolf D, Ryan Murua P. Estudio COVID-19 HUSO. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002312-43/ES>
19. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, Keller F, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients.* 2020 May 9;12(5):1359.
20. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, Athar W, Marchitelli G, Kelly D, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalised with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2020. doi: 10.1111/cen.14276.
21. Quesada-Gómez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int.* 2018 Aug;29(8):1697-1711.
22. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:847-58.
23. Brandi ML. Calcidiol [25(OH)D3]: from diagnostic marker to therapeutic agent. *Current Medical Research & Opinion.* 2013;29(11):1565-72.
24. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnostic and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):3-44.
25. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehlin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
26. Bischoff-Ferrari HA. Should vitamin D administration for fracture prevention be continued?: A discussion of recent meta-analysis findings. *Z Gerontol Geriatr.* 2019 Aug;52(5):428-32.
27. Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Sys Rev.* 2014 Apr 14;2014(4):CD00227.
28. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Cal-

- cium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016 Jan;27(1):367-76.
29. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2017 Dec 26;318(24):2466-82.
 30. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018 Apr 17;319(15):1660-12.
 31. Eleni A, Panagiotis P. A systematic review and meta-analysis of vitamin D and calcium in preventing osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol.* 2020;39(12):3571-9.
 32. Yao P, Bennet D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, et al. Vitamina D y calcio para la prevención de fracturas. Remisión sistemática y metaanálisis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12):e1917789.
 33. Jódar E. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D. Guías internacionales y nacionales. *Rev Osteopor Metab Miner.* 2004;6(supl. 1):19-22.
 34. S, März W, Cashman KD, Kiely ME, et al. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Front. Endocrinol.* 2018;9:373. doi:10.3389/fendo.2018.00373.
 35. Aguilar M. Fisiología de la vitamina D. Fuentes, metabolismo y acciones biológicas. *Med Clin Monogr (Barc).* 2017;18(1):3-7.
 36. Casado E. Funciones de la vitamina D: beneficios óseos y extraóseos. *Med Clin Monogr (Barc).* 2017;18(1):8-12.
 37. Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clin (Barc).* 2017;18(1):1.
 38. Valero Zanuy MA, Hawkins Carranza F. Metabolismo, Fuentes endógenas y exógenas de Vitamina D. *REEMO.* 2017; 18: 63-70.
 39. Graeff-Armas LA, Bendik I, Kunz I, Schoop R, Hull S, Beck M. Supplemental 25-Hydroxycholecalciferol Is More Effective than Cholecalciferol in Raising Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Older Adults. *J Nutr.* 2020 Jan 1;150(1):73-81.

*PVP IVA para 30 días de tratamiento de HIDROFEROL® según ficha técnica frente al PVP/IVA para 30 días de tratamiento de DELTIUS® según ficha técnica.⁹⁻¹²

Referencias: 1. 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-499S. 2. Orozco P, et al. Importancia de la vitamina D en la práctica clínica diaria. *Rev Medicina Clínica.* 2012; 19(7): 428-433. 3. Quesada-Gomez JM, et al. Is calcifediol better than colecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int.* 2018;29(8):1697 -1711. 4. Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clin.* 2014;142(3):125-31 5. Condorhuamán-Alvarado PY, et al. First proposal of quality indicators and standards and recommendations to improve the healthcare in the Spanish National Registry of Hip Fracture. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2019;54(5):257-264. 6. Larrosa M, et al. Colecalciferol o calcidiol, ¿qué metabolito utilizar en el dé cit de vitamina D? REEMO. 2007;16(3):48-52. 7. Navarro-Valverde C, et al. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:205-8. 8. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64 Suppl 1:7-14. 9. Ministerio de Sanidad. Nomenclátor de Facturación. Disponible en:<http://www.msbs.gob.es/profesionales/nomenclator.do> [acceso: 12/2020]. 10. Ficha técnica DELTIUS® 25000 UI cápsulas duras. 11. Ficha técnica DELTIUS® 25000 UI/2,5 ml solución oral. 12. Ficha técnica Hidroferol® 0,266 mg cápsulas blandas.

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. **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), hipercalciuria (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-calciferol 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: 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. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. **Mecanismo de acción.** La vitamina D tiene dos formas principales: D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalciferol). La vitamina D3 se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D3 debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroides (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos destinatarios (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroides) por unión a proteínas específicas del plasma. **Efectos farmacodinámicos.** La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroides: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. **5.2. Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75-80%. **Distribución.** El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25(OH)-colecalciferol reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (62,5 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por periodos prolongados. La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que la dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar a lo largo del tratamiento. **Eliminación.** El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravalvular, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Período de validez.** 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 Al-Al o en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia). **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 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 blancas: 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
Siempre por delante



HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

Siempre por delante



HD

#LaMarcaTeCuida

HIDR0621100003721

Hidroferol® es el precursor directo de la hormona D activa^{1,2}

Hidroferol® ofrece varias **ventajas frente a colecalciferol** a su paciente:

Evita la hidroxilación hepática¹⁻³

+Efectividad⁴

+Potencia terapéutica
requiere dosis inferiores⁵⁻⁸

+Rapidez^{4,5,8}

+Absorción intestinal³

+Rentabilidad⁹⁻¹²

12 veces más barato con 1 cápsula/mes⁹⁻¹²



FÁCIL DEGLUCIÓN • SIN LACTOSA • SIN GLUTEN • APTO PARA DIABÉTICOS

FAES FARMA