

Calcifediol en pacientes hospitalizados por COVID-19

Luis Manuel Entrenas Costa¹,
Marta Entrenas Castillo¹,
José Manuel Quesada Gómez²

¹Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba.

²IMIBIC. Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba

Los coronavirus son virus ARN que, cuando infectan a los humanos, suelen cursar con síntomas de resfriado común. Pero dos de ellos, el SARS-CoV y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), pueden causar neumonía, insuficiencia respiratoria y la muerte. A finales de diciembre de 2019, comenzaron a describirse los primeros casos de una nueva enfermedad, que posteriormente sería conocida como enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19) y su agente causal denominado SARS-CoV-2. Éste es un virus que tiene ARN polimerasa y proteasas dependientes de ARN, e ingresa en las células humanas utilizando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)¹. En esos momentos, pocos podrían pensar que en poco tiempo pondría en jaque a los sistemas de salud y la economía de todo el mundo.

Los motores de búsqueda bibliográfica actualizan a diario una auténtica avalancha de información científica sobre la COVID-19, pero todavía hay aspectos desconocidos relacionados con la transmisión, la patogenia de la enfermedad y, especialmente, el tratamiento.

Precisamente, la búsqueda de un tratamiento efectivo se trasladó desde el principio en forma de presión a los clínicos e investigadores en un intento de aclarar la patogenia de la enfermedad y encontrar un mecanismo que permitiera detener, o al menos mitigar, el desarrollo del fallo respiratorio que colapsaba las unidades de cuidados intensivos (UCI) y terminaba con la vida de un alto porcentaje de los pacientes que llegaban a tal situación.



No hay un mecanismo único que explique la fisiopatología del proceso, por lo que debe de achacarse a una combinación de una respuesta inmune exagerada y el desarrollo de un medio protrombótico que, de momento, representa para los clínicos un desafío para el que aún no existe una respuesta adecuada.

Desde el inicio, se intentó tratar con diferentes medicamentos aprobados para otras indicaciones o en investigación, como lopinavir-ritonavir, hidroxiquina, remdesivir u otros inmunomoduladores. Hoy en día, hay muy pocos medicamentos que hayan demostrado su eficacia en un ensayo clínico. Remdesivir parece efectivo para reducir el tiempo de recuperación, y la dexametasona (u otros glucocorticoides) parecen capaces de reducir la mortalidad en pacientes con ventilación mecánica o con necesidad de oxígeno a alto flujo¹. Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado, mediante una autorización de uso de emergencia, el baricitinib en combinación con remdesivir en pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea, así como el anticuerpo neutralizante bamlanivimab (LY-CoV555).

En este intento de búsqueda, se ha propuesto que el calcifediol 25(OH)D (25-hidroxitamina-D), piedra angular del sistema endocrino de la vitamina D que posee importantes efectos extraesqueléticos (especialmente en el pulmón y en el sistema inmune, tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa)², puede ejercer un papel importante en la COVID-19.

Enfermedad por COVID-19

El espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 varía desde una infección asintomática hasta una COVID-19 crítica. El periodo de incubación dura unos 5 días y la práctica totalidad de los pacientes han tenido síntomas en las 2 semanas siguientes a la infección. Los síntomas pueden incluir fiebre, tos, dolor de garganta, malestar y mialgias. Algunos pacientes cursan con anosmia, ageusia o síntomas gastrointestinales, como anorexia, náuseas y diarrea. Entre los factores de riesgo de complicaciones de la COVID-19 se incluyen la edad avanzada, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad pulmonar crónica, la diabetes mellitus y la obesidad¹.

La aparición de disnea es el síntoma más común de enfermedad grave y suele ir acompañada de hipoxemia de instauración rápida, que en muchos pacientes se sigue de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que se define como la aparición aguda de infiltrados bilaterales, hipoxemia grave y edema pulmonar. En algunos pacientes se producen complicaciones tromboembólicas, así como trastornos del sistema nervioso central o periférico, que en los casos graves pueden cursar con afectación multiorgánica (cardíaca, renal y hepática), rabdomiolisis, coagulopatía y *shock*¹.

La COVID-19 grave en adultos se define como disnea, una frecuencia respiratoria de 30 o más respiraciones por minuto, una saturación de oxígeno en sangre menor del 93%, una relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado de menos de 300, con un infiltrado mayor del 50% del campo pulmonar.

Los hallazgos de laboratorio en pacientes hospitalizados incluyen linfopenia y niveles elevados de dímero-D, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva y ferritina. El incremento de leucocitos, con empeoramiento de la leucopenia, trombocitopenia, tiempo de protrombina prolongado, elevación de enzimas hepáticas, dímero-D interleucina (IL) 6, proteína C reactiva y procalcitonina son indicativos de mal pronóstico.

Casi el 20% de los pacientes hospitalizados (incluidos los pacientes de UCI y no UCI) con COVID-19 desarrollan SDRA

El diagnóstico de COVID-19 se establece sobre la base de una historia clínica compatible y la detección de SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o test de antígeno en las vías respiratorias. Se debe realizar una radiografía de tórax, que puede mostrar un patrón de consolidaciones bilaterales u opacidades en vidrio deslustrado.

Mecanismos implicados en la patogenia del síndrome de dificultad respiratoria aguda

Es importante considerar que casi el 20% de los pacientes hospitalizados (incluidos los pacientes de UCI y no UCI) con COVID-19 desarrollan SDRA y, a pesar de las recientes mejoras en las estrategias de ventilación mecánica y la atención de apoyo, aproximadamente el 65% de los pacientes con SDRA fallecen³.

El SDRA es un componente fundamental de los procesos fisiopatológicos mediante los cuales los pacientes con COVID-19 grave desarrollan una disfunción multiorgánica con una alta mortalidad. Estos pacientes son más difíciles de manejar conforme evolucionan, por lo que el tratamiento temprano es fundamental para controlar la progresión y mejorar el pronóstico. Actualmente no existe un tratamiento farmacológico eficaz aprobado por la FDA o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el SDRA, por lo que sigue basándose en el soporte con ventilación mecánica.

El evento inmunopatológico implicado en el SDRA, común en las infecciones por SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV, se caracteriza por²:

1. Una tormenta de citoquinas, o respuesta inflamatoria incontrolada, a veces fatal, resultante de la liberación por células efectoras inmunes durante la infección por SARS-CoV de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (interferón [IFN]- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, factor de necrosis tumoral [TNF]- α , factor de crecimiento transformante β , etc.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc.). La activación excesiva y el reclutamiento de neutrófilos en el intersticio inflamado y el espacio alveolar con alteración de la barrera alveolocapilar y daño alveolar exacerbaban la patogenia del SDRA, y pueden indicar una peor evolución clínica.
2. La activación del sistema renina-angiotensina (RAS), con disminución de la ECA2, se ha implicado en la patogenia del SDRA. De hecho, las reacciones inflamatorias locales o sistémicas pueden activar el RAS, por lo que la angiotensina II generada por ECA puede inducir daño pulmonar. Mientras que la ECA2 transforma la angiotensina II en péptidos más pequeños con efectos protectores pulmonares, la alteración del equilibrio entre los niveles de las enzimas ECA y ECA2 que afecta a la relación endógena de angiotensina II/angiotensina-(1-7), con elevación de la angiotensina II, es clave para el desarrollo de dificultad respiratoria en modelos animales y humanos.

El SARS-CoV-2 utiliza la ECA2 como receptor de entrada celular (el 83% de las células que expresan ECA2 son células epiteliales alveolares de tipo II), lo que sugiere que estas células sirven como reservorio para la invasión viral. La ECA2 contrarregula los efectos producidos por la angiotensina II al convertirla en angiotensina-(1-7), que activa su receptor Mas para reprimir las vías de señalización de STAT3 y quinasas reguladas por señales extracelulares, y actúa como factor antiinflamatorio. De esta manera, en la COVID-19 se pierde un mecanismo de protección pulmonar y la infección por SARS-CoV se vuelve más letal, con acumulación exagerada de neutrófilos, aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y edema pulmonar, que eventualmente conduce a un SDRA más grave. Ambos mecanismos conducen a un extenso proceso inflamatorio, con activación, reclutamiento y afluencia de neutrófilos y macrófagos activados en el espacio alveolar debido a la disrupción de la barrera alveolocapilar con un daño alveolar difuso. El alvéolo está lleno de neutrófilos activados, citocinas/quimiocinas y exudado rico en proteínas. En este estado, los pulmones no realizan el intercambio gaseoso de manera adecuada. Además, la hiperinflamación y la activación del RAS están íntimamente involucradas en la alteración de la cascada de la coagulación que, en cooperación con la infección de las células endoteliales y la endotelitis asociada, conduce a un estado más protrombótico observado en el SDRA de las infecciones por SARS-CoV-2. La desregulación de la cascada de la coagulación y la formación subsiguiente de coágulos de fibrina intraalveolares o sistémicos y complica-

ciones trombóticas son hallazgos destacados en las infecciones por coronavirus asociadas con el SDRA. Otra consecuencia es el riesgo potencial de presentar una función pulmonar deteriorada después de la recuperación en el curso de la evolución natural de la enfermedad.

Sistema endocrino de la vitamina D

El sistema endocrino de la vitamina D (SEVD) (figura 1), por sus efectos extraesqueléticos, especialmente en el pulmón y en el sistema inmunitario, y actuar sobre la inmunidad innata y la adaptativa², puede desempeñar un papel importante en la infección por COVID-19.

La vitamina D₃ (colecalfiferol) es el nutriente umbral del sistema endocrino de la vitamina D. Se sintetiza tras recibir la irradiación ultravioleta B solar, aunque la dieta aporta mínimas cantidades. En el hígado, y tras la acción de la enzima 25 hidroxilasa, se convierte en 25(OH)D, o calcifediol, que es un marcador del estado nutricional de todo el SEVD, utilizado por las autoridades sanitarias y las diferentes sociedades científicas para establecer el estado de normalidad y el déficit de «vitamina» D, así como sus diferentes grados de insuficiencia².

El calcifediol es la prohormona del SEVD, sustrato para la síntesis del 1,25(OH)₂D, o calcitriol. Para ello, precisa la acción de la 1-alfahidroxilasa (CYP27B1), tanto en el riñón para ejercer sus acciones endocrinas, como en múltiples células de toda la economía (inmunes, vasculares, broncoalveolares, etc.), para ejercer su acción auto/paracrina².

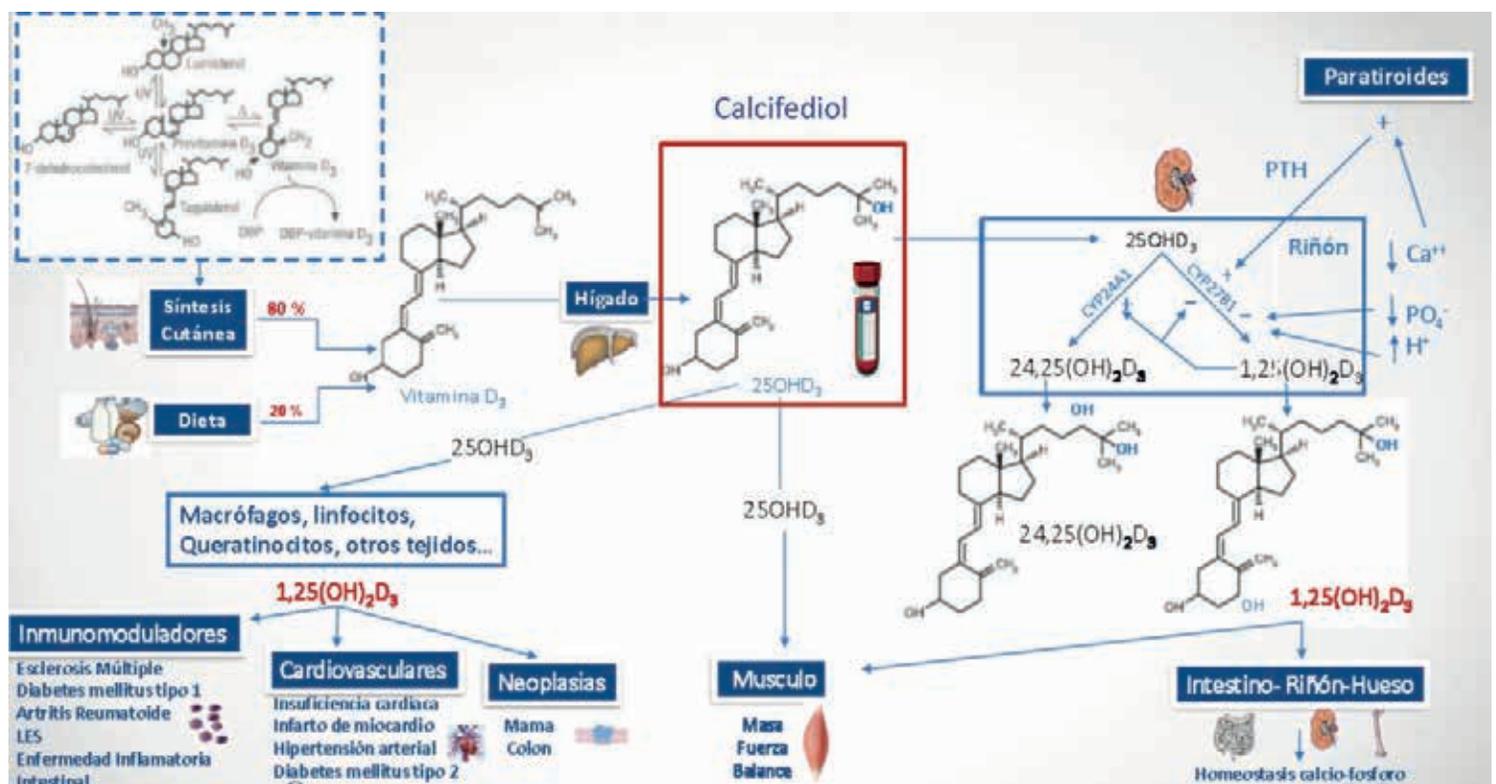


Figura 1. Sistema endocrino de la vitamina D

Un metaanálisis publicado previamente a la pandemia indicaba que la ingesta de vitamina D, sobre todo en pacientes deficientes en 25(OH)D, es capaz de descender las infecciones respiratorias en un 19%

Tras unirse a su receptor nuclear (receptor del sistema endocrino de la vitamina D [VDR]), el calcitriol se comporta como una hormona regulando la transcripción de gran número de genes con un amplio número de funciones. De acuerdo con los efectos más conocidos de la deficiencia de 25(OH)D, raquitismo en niños y osteomalacia y osteoporosis en adultos, las acciones clásicas del SEVD son la homeostasis de calcio y fósforo (regula numerosos genes implicados en su absorción intestinal) y la regulación de la biología ósea (modulando la expresión génica y la diferenciación de osteoblastos y osteoclastos). Además, el SEVD tiene múltiples efectos, las llamadas acciones «no clásicas», que implican a numerosos tejidos y órganos: sobre distintas células del sistema inmunitario, favoreciendo las respuestas inmunes (actividad fagocítica de macrófagos, secreción de péptidos antimicrobianos...) cuando se necesitan, e impide su excesiva activación en potencia y duración (disminuye el cociente Th1/Th2) para limitar procesos inflamatorios y evitar reacciones autoinmunes (potenciando los linfocitos T reguladores). Es decir, como regulador, el SEVD aumenta lo insuficientemente activo y disminuye lo inadecuadamente elevado. También inhibe la proliferación y promueve la diferenciación de muchos tipos celulares, tanto normales como tumorales, sensibiliza la apoptosis y tiene acciones antiinvasivas, antiangiogénicas, antihipertensivas, etc.².

Papel potencial de la activación del VDR en el síndrome de dificultad respiratoria aguda

Diversos estudios han sugerido que la vía de señalización del SEVD, actuando sobre el VDR, puede proporcionar efectos beneficiosos en el SDRA a través de varios mecanismos:

1. Disminuir la tormenta de citocinas y quimiocinas.
2. Regular el RAS.
3. Modular la actividad de los neutrófilos.
4. Mantener la integridad de la barrera epitelial pulmonar.
5. Estimular la reparación epitelial (figuras 2 y 3)³.

Además, la inflamación en la COVID-19 promueve un estado protrombótico. Esta diafonía está mediada por factores procoagulantes, citocinas proinflamatorias, quimiocinas, moléculas de adhesión, expresión del factor tisular, plaquetas y células endoteliales. Los efectos antitrombóticos del sistema están bien documentados en estudios preclínicos. Los ratones con inactivación de VDR (VDRKO), semejante al déficit severo de 25(OH)D, muestran un aumento de la agregación plaquetaria con un aumento en las moléculas de adhesión endotelial, una disminución en la producción de óxido nítrico con formación exacerbada de trombos multiorgánicos en modelos animales semejante al SDRA³.

Resultados clínicos del sistema endocrino de la vitamina D. Papel en la COVID-19

Un metaanálisis publicado previamente a la pandemia indicaba que la ingesta de vitamina D, sobre todo en pacientes deficientes en 25(OH)D, es capaz de descender las infecciones respiratorias en un 19%⁴, aunque su papel en otras infecciones, como la causada por SARS-2, está menos claro.

Desde el comienzo de la pandemia, la deficiencia de 25(OH)D se ha relacionado con la gravedad y la mortalidad de pacientes con SDRA de diversas causas y con la infección por SARS-CoV-2. Algunos estudios observacionales aportan pruebas de que las concentraciones séricas de 25(OH)D están inversamente correlacionadas con la incidencia o la gravedad de la COVID-19. Así, los estudios ecológicos han informado de correlaciones inversas entre las concentraciones medias históricas de los niveles de 25(OH)D y la incidencia y mortalidad de la COVID-19 en países europeos. También se ha reportado que las concentraciones más bajas de 25(OH)D circulante se asocian con un mayor riesgo de COVID-19 e incluso con la progresión y la gravedad de la enfermedad.

Con esta información, se han publicado varios trabajos, guías y recomendaciones por parte de diferentes organismos y sociedades científicas respecto al posible papel protector del sistema hormonal de la vitamina D en la enfermedad por COVID-19, aunque las recomendaciones no están basadas en revisiones sistemáticas y no existe aún evidencia de una recomendación para la prevención de la infección.

Una revisión sistemática y un metaanálisis muy reciente acerca de esta cuestión⁵ concluye que la evidencia actual la constituyen los estudios observacionales, que muestran una tendencia a la asociación de bajos niveles de 25(OH)D y un peor desenlace de COVID-19, destacando que el calcifediol tiene un efecto protector para evitar el ingreso en la UCI. El uso de dosis altas de vitamina D₃ en la COVID-19 no está basado en una evidencia sólida, por lo que habrá que esperar a la finalización de los ensayos clínicos actualmente en marcha para determinar su eficacia, dosis y seguridad⁵.

Dada su potencia relativa y sus características farmacocinéticas, el calcifediol oral propicia un aumento más rápido en los niveles séricos de 25(OH)D en comparación con el colecalciferol (vitamina D₃) oral⁶.

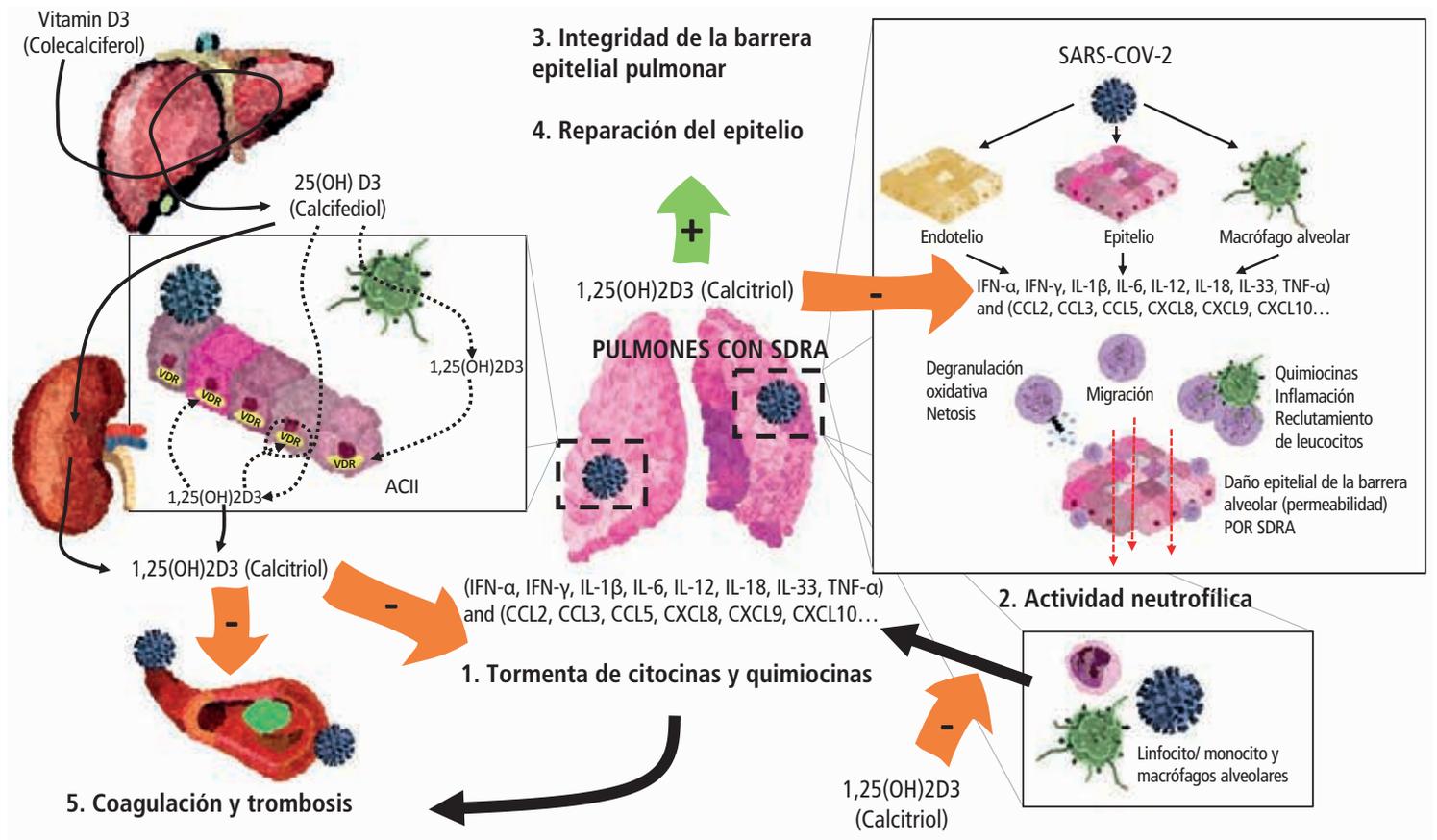


Figura 2. Mecanismos que intervienen en la patogenia del síndrome de dificultad respiratoria aguda. Fuente: Quesada-Gómez et al.³

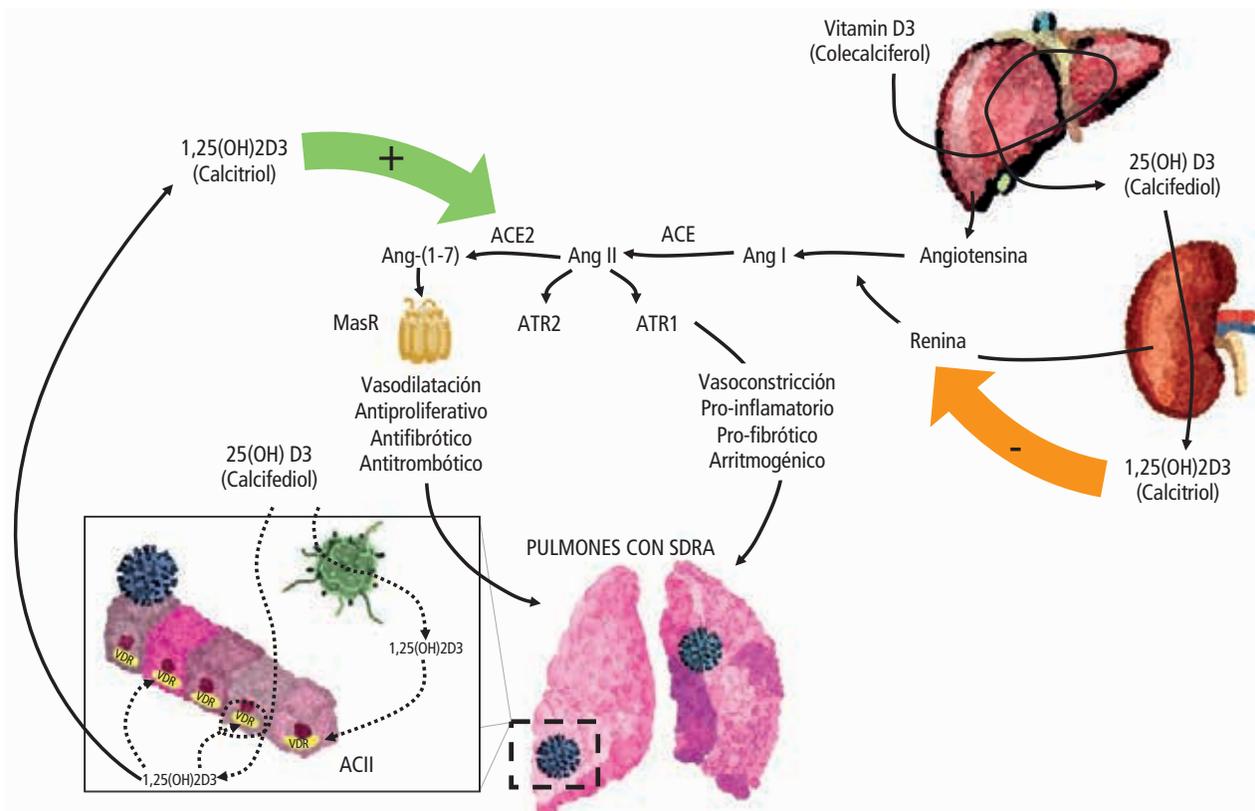


Figura 3. Sistema renina-angiotensina y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Fuente: Quesada-Gómez et al.³

Empleo de calcifediol

Nuestro grupo ha publicado recientemente los resultados de un ensayo clínico piloto, paralelo, abierto, aleatorizado y doble enmascarado, realizado en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, en 76 pacientes consecutivos hospitalizados con infección por COVID-19 y un cuadro clínico de infección respiratoria aguda, confirmado por un patrón radiográfico de neumonía viral (CURB 65>1) y por PCR positiva al SARS-CoV-2⁷. Todos los pacientes hospitalizados recibieron como mejor tratamiento disponible la misma atención estándar, según el protocolo del hospital, una combinación de hidroxyclorequina (400 mg/12 h el primer día y 200 mg/12 h durante los siguientes 5 días), y azitromicina (500 mg por vía oral durante 5 días). Los pacientes elegibles fueron asignados a calcifediol oral/no calcifediol en una proporción de 2:1 mediante aleatorización electrónica. La pauta de tratamiento consistió en calcifediol oral (0,532 mg el día de la admisión), para continuar con dosis de 0,266 mg los días 3 y 7, y luego semanalmente hasta el alta o la admisión en UCI. Los resultados de la efectividad incluyeron la tasa de admisión y muertes.

De 50 pacientes tratados con calcifediol, 1 requirió ingreso en la UCI (2%), mientras que, de 26 pacientes no tratados, 13 requirieron ingreso (50%) (valor de p calculado por distribución hipergeométrica de 0,0000007707).

Ninguno de los pacientes tratados con calcifediol falleció, y todos fueron dados de alta sin complicaciones. Los 13 pacientes no tratados con calcifediol, que no ingresaron en la UCI, fueron dados de alta. De los 13 pacientes ingresados en la UCI, 2 fallecieron.

Así pues, la administración de una dosis alta de 25(OH)D, metabolito principal del SEVD, redujo significativamente la necesidad de tratamiento en la UCI de los pacientes que requerían hospitalización debido a la COVID-19. Este estudio pone las bases y justifica su empleo precoz para evitar ingresos en la UCI y muertes, y el efectuar otros estudios de intervención o un ensayo clínico prospectivo aleatorizado con un mayor número de pacientes para confirmar el efecto beneficioso de calcifediol en pacientes con COVID-19^{3,5,7}.

Para corregir la deficiencia de 25(OH)D en pacientes gravemente enfermos hospitalizados por COVID-19 se necesitan dosis mucho más altas de colecalciferol (vitamina D₃) de lo habitual⁵. El calcifediol tiene algunas ventajas sobre la vitamina D₃. Su absorción intestinal es cercana al 100%, incluso en pacientes con síndromes de malabsorción, y puede restaurar rápidamente las concentraciones séricas de 25(OH)D, ya que no requiere 25-hidroxilación hepática⁸. Esto es especialmente relevante en situaciones clínicas en las que es deseable una rápida restauración de la 25(OH)D sérica y la actividad de CYP2R1 está disminuida.

Se ha reportado que la actividad de esta enzima está disminuida en pacientes con enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, como epoc o asma⁹, que cursan con un metabolismo desregulado del sistema hormonal de la vitamina D, lo que indica la posibilidad de deficiencia de 25(OH)D como consecuencia de la inflamación pulmonar (que también se da, y en mayor medida, en la COVID-19), y la disminución de la actividad de 25 hidroxilasa, con incapacidad del tratamiento con colecalciferol (vitamina D₃) para normalizar los niveles de 25(OH)D⁹, que se puede conseguir con calcifediol¹⁰.

Además, el calcifediol es más potente que la vitamina D₃ oral y, en España, actualmente el coste es algo menor del 70% respecto al colecalciferol en la posología indicada. ■

Bibliografía

- Berlin DA, Gulick RM, Martínez FJ. Severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2.451-2.460.
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019; 40: 1.109-1.151.
- 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.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017; 356: i6583.
- Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, Zein OE, Rahme M, Fuleihan GE. The link between COVID-19 and vitamin D (VIVID): a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2021: 154753.
- Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. *Bone.* 2014; 59: 14-19.
- Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon 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.
- Quesada-Gómez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than colecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int.* 2018; 29: 1.697-1.711.
- Jolliffe DA, Stefanidis C, Wang Z, Kermani NZ, Dimitrov V, White JH, et al. Vitamin D metabolism is dysregulated in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202: 371-382.
- Andújar-Espinosa R, Salinero-González L, Illán-Gómez F, Castilla-Martínez M, Hu-Yang C, Ruiz-López FJ. Effect of vitamin D supplementation on asthma control in patients with vitamin D deficiency: the ACVID randomised clinical trial. *Thorax.* 2020 [DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-213936].

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

Siempre por delante



Calcifediol,
la Vía Directa

Colecalciferol



#LaMarcaTeCuida

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/mes^{*9-12}

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



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. Nomenclador de Facturación. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/profesionales/nomenclador.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), 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 sobredosisificación 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 progresa se puede producir anorexia. **Trastornos hepato biliares:** Con niveles altos de calcio puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: 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 períodos 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 da lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supra valvular, 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

