

GUÍA VISUAL VITAMINA D

MÓDULO 1

EPIDEMIOLOGÍA Y METABOLISMO



Dr. Pedro Mezquita Raya

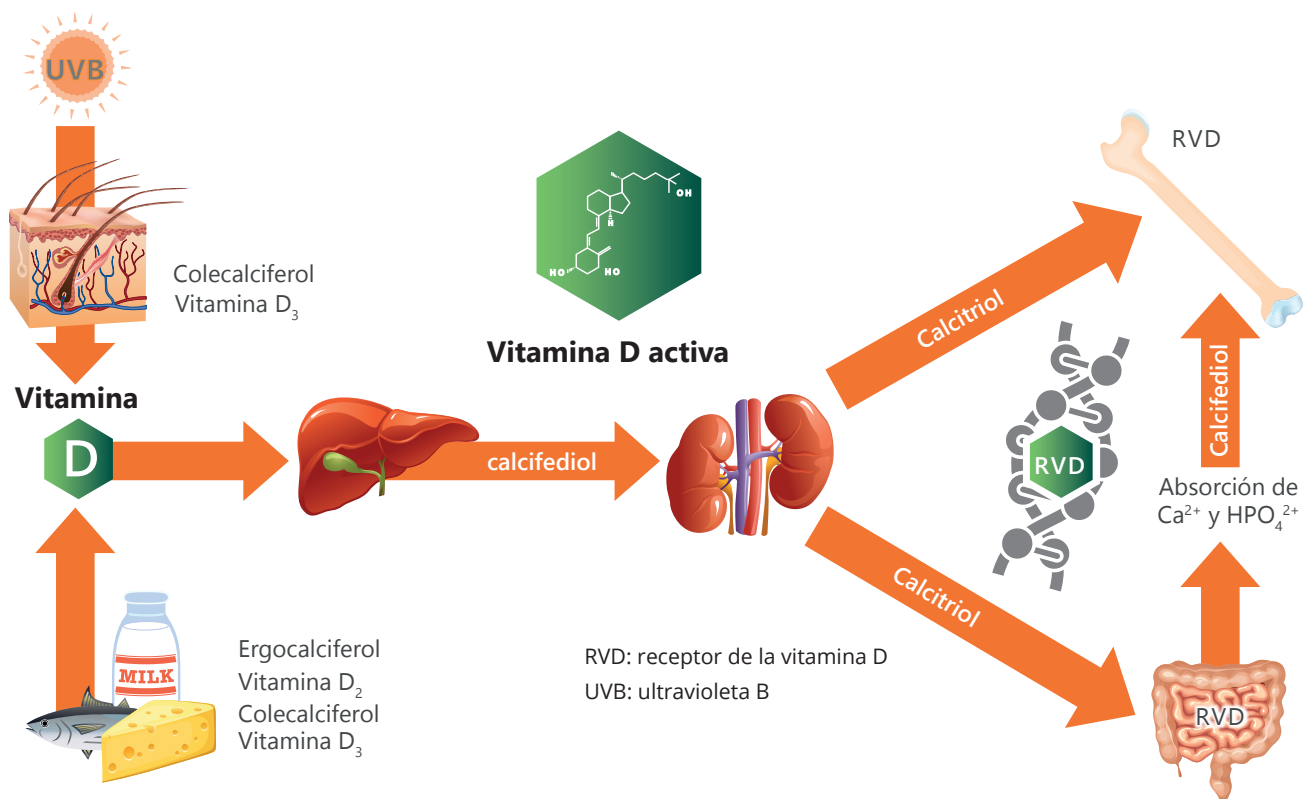
Especialista en Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería).

DEFINICIÓN

La vitamina D no está presente exclusivamente en los alimentos, por lo que no cumple con los criterios clásicos de una "vitamina"¹. En realidad **es una hormona**, con receptores en prácticamente todas las células del organismo². Como el resto de los sistemas hormonales, actúa mediante un preciso y complejo **sistema de regulación**.

Metabolismo

La provitamina D, que procede de la dieta o de la exposición solar, **no presenta actividad hormonal por sí misma** y para ser funcional precisa de dos hidroxilaciones: una en el hígado, donde se convierte en 25-OH vitamina D, y la otra principalmente en el túbulo renal, donde se convierte en 1,25 dihidroxivitamina D3 (1,25 OH vitamina D) o calcitriol, la verdadera hormona D^{3,4}.



Funciones

La vitamina D activa ejerce su función mediante la interacción con el receptor nuclear de vitamina D. Esta unión induce la heterodimerización con el receptor de ácido retinoico, que se une en el ADN modulando la expresión de más de 900 genes^{5,6}.

Su principal función es facilitar la absorción de calcio y fósforo intestinal, facilitando la adecuada mineralización del esqueleto⁷. Además, aparte de actuar a nivel óseo, también tiene un papel importante en otros órganos y sistemas extraóseos⁸.

¹ Real Academia Española. (2014). Diccionario de la lengua española (23.a ed.).

² Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2): 491S-9S.

³ Jódar E, Mequita P, Reyes R (coord.). *Advance-D*. Madrid; Luzán 5 Health Consulting; 2018.

⁴ Agnello L, Scazzone C, Lo Sasso B, Ragonese P, Milano S, Salemi G et al. CYP27A1, CYP24A1, and RXR- α Polymorphisms, Vitamin D, and Multiple Sclerosis: a Pilot Study. *Journal of Molecular Neuroscience.* 2018;66:77-84.

⁵ Faye PA, et al. Focus on 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in the Peripheral Nervous System. *Front Neur.* 2019;13:348.

⁶ Valero Zanuy MA, Hawkins Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *REEMO.* 2007;16(4):63-70

⁷ Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Villero J, Baró F, Calaf J, Cancelo MJ, et al; Spanish Menopause Society. 2013 Up-date of the consensus statement of the Spanish Menopause Society on postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* 2013; 76(1):99-107.

⁸ Casado E. Funciones de la vitamina D: beneficios óseos y extraóseos. *Med Clin Monogr (Barc).* 2017;18(1):8-12.

Niveles de 25-OH vitamina D en el mundo⁹

- Un **88%** tiene niveles < 30 ng/ml, el 37,3% niveles < 20 ng/ml y el 6,7% ≤ 10 ng/ml⁹.
- No se aprecian diferencias **asociadas al sexo**⁹.
- **Sin diferencias entre grupos de edad** (salvo en regiones de Asia/Pacífico y centro-este africano⁹).




NICE - Reino Unido ¹⁰	ng/ml	mmol/l
Deficiencia	< 10	< 25
Institute of Medicine - EE. UU. ¹¹	ng/ml	mmol/l
Valores óptimos	≥ 20	≥ 50
Deficiencia	< 12	< 13
Sociedad de Endocrinología - EE. UU. ¹²	ng/ml	mmol/l
Valores óptimos	≥ 30	≥ 75
Deficiencia	< 20	50

Niveles de 25-OH vitamina D en España

- **Evidencias disponibles en todos los grupos de población:**
 - En Canarias, el **65% de los estudiantes jóvenes de medicina** presentaba niveles inferiores a 30 ng/ml¹⁵.
 - Un estudio transversal y descriptivo para determinar el valor de hipovitaminosis D entre **mujeres sanas adultas (15-50 años)** tratadas en Atención Primaria mostró que el 100% tenía valores de 25-OH vitamina D < 40 ng/ml¹⁵.
 - En **mujeres posmenopáusicas**, la prevalencia de la insuficiencia (< 30 ng/ml) y de la deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml) fue del 84% y el 60%, respectivamente⁹.
 - El **30% de los jóvenes y el 87% de los ancianos** presenta deficiencia de vitamina D¹⁶.

España ^{13,14}	ng/ml	mmol/l
Valores óptimos	> 30*	> 50
Insuficiencia	20-30	50-75
Deficiencia	10-20	25-50
Deficiencia grave	< 10	< 25
Toxicidad	> 150	> 375

*30-50 según Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

Síntesis lumínica ^{17,18,19}	Alimentos y alimentos fortificados ²⁰	Fármacos ²¹
 <ul style="list-style-type: none"> ■ Supone el 90% de la síntesis de vitamina D3 (250-500 µg/24 horas). ■ A mayor pigmentación de la piel, menor producción. ■ Condicionantes: hora del día, estación del año, latitud, uso de filtros solares y forma de vestir. ■ Se reduce la capacidad de síntesis con la edad. 	 <ul style="list-style-type: none"> ■ 10% de la vitamina D. ■ Alimentos de origen vegetal (ergocalciferol) y animal (colecalfiferol). ■ Pescado azul, yema de huevo y mantequilla, hígado y vísceras. ■ Alimentos fortificados mediante adición exógena o biofortificación. <ul style="list-style-type: none"> - Inconvenientes: hipervitaminosis. - Ventajas: reduce los costes de fracturas. 	 <ul style="list-style-type: none"> ■ Colecalciferol: <ul style="list-style-type: none"> - Diferentes presentaciones. - Solo o en combinación. ■ Calcifediol: <ul style="list-style-type: none"> - Gotas, ampollas y cápsulas blandas. ■ Calcitriol: <ul style="list-style-type: none"> - Solución inyectable, cápsula blanda y pomada.

El tratamiento de la deficiencia de vitamina D consiste en la suplementación con colecalfiferol o con calcifediol, siendo este último ventajoso en determinadas situaciones clínicas.

⁹ Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. Med Clin (Barc). 2014; 142:125-31.

¹⁰ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Vitamin D Guidelines, 2015.

¹¹ IOM Updates Guidance on Vitamin D, Calcium [consultado en marzo de 2020].

¹² Gil A, Plaza-Díaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. Ann Nutr Metab. 2018;72:87-95.

¹³ Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011;96(7):1911-30.

¹⁴ Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 64.10.1016/j.endinu.2016.11.002.

¹⁵ Malouf J. ¿Realmente es tan prevalente la deficiencia de vitamina D en España? Situación actual, causas y población de riesgo. Med Clin Monogr (Barc). 2017;18(1):13-7.

¹⁶ Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Enríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner. 2011;3(1):53-64.

¹⁷ Mengual JM. Vitamina D por encima del año de vida, ¿es necesaria o está de moda? En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. pp. 17-30.

¹⁸ Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. Journal of Nutrition. 2005;135:317-22.

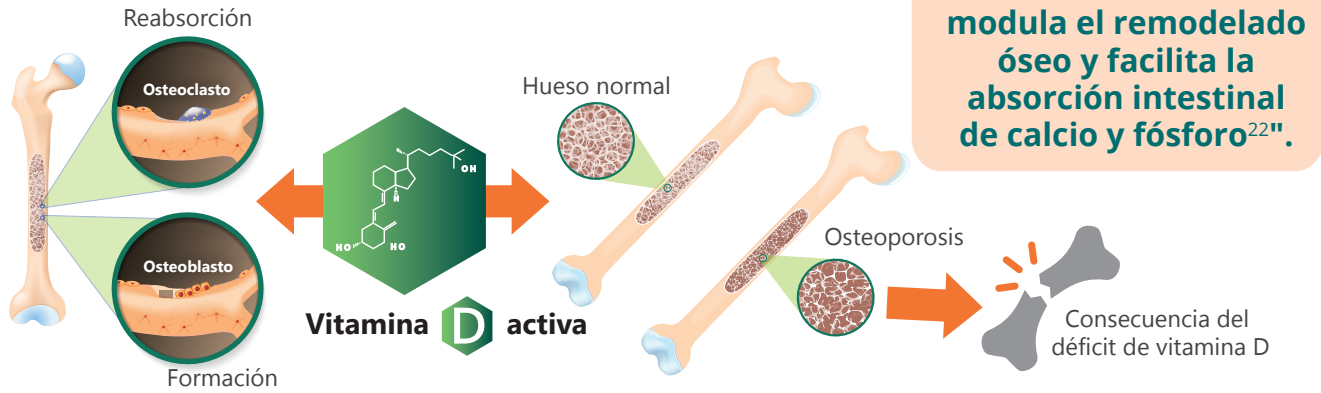
¹⁹ MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. Journal of Clinical Investigation. 1985;76:1536-38.

²⁰ Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, 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.

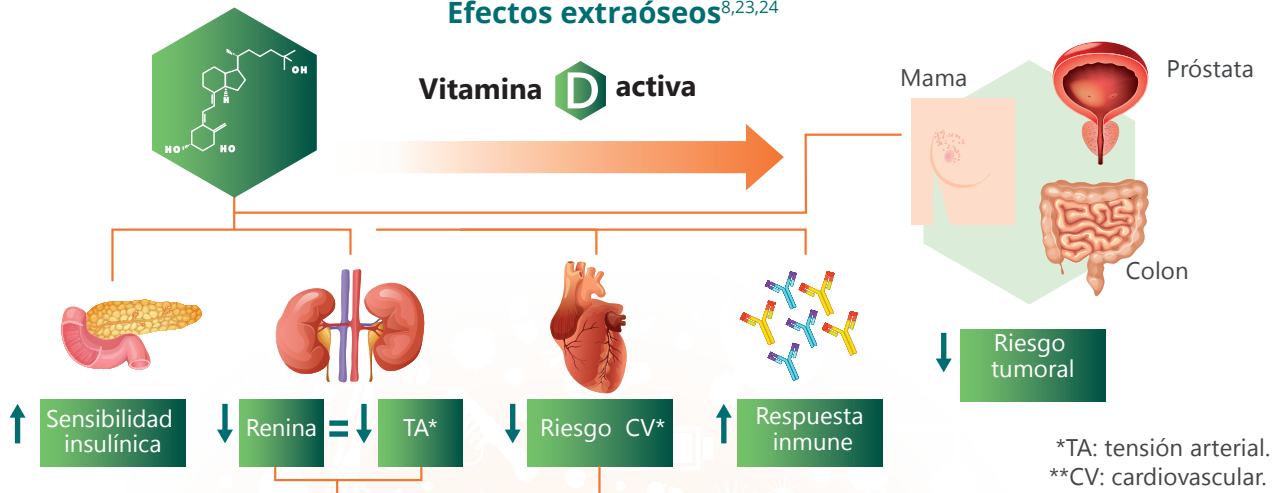
²¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

PAPEL DE LA VITAMINA D EN EL METABOLISMO

Efectos óseos²²



Efectos extraóseos^{8,23,24}



Consecuencias del déficit de vitamina D

» Patologías óseas²⁵:

- Raquitismo (niños).
- Osteomalacia y osteoporosis (adultos).
- Riesgo de fractura.

» Extraóseas⁸:

- Riesgo de infecciones.
- Enfermedades autoinmunes.
- Diabetes.
- Síndrome metabólico.
- Obesidad.
- Enfermedades cardiovasculares.
- Neoplasias.
- Asma.
- Enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple (EM).
- Efectos sobre modulación del sistema inmune.

Algunos trastornos de malabsorción, como la insuficiencia pancreática, la fibrosis quística, la celiaquía, la enfermedad de Crohn, el síndrome de intestino corto y la enfermedad hepática colestática se han asociado a valores séricos bajos de 25-OH vitamina D²⁶.

²² WHO Technical Report Series. 1950, No. 3. Expert Committee on Biological Standardization. Report of the Subcommittee on Fat-Soluble Vitamins.

²³ Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Villero J, Baró F, Calaf J, Cancelo MJ, et al; Spanish Menopause Society. 2013 Up-date of the consensus statement of the Spanish Menopause Society on postmenopausal osteoporosis. Maturitas. 2013; 76(1):99-107.

²⁴ Sociedad Española de Reumatología (SER). Recomendaciones sobre Osteoporosis, 2011.

²⁵ Orozco P. Importancia de la vitamina D en la práctica clínica diaria. FMC. 2012;19(7):428-33.

²⁶ Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D [consultado 12-03-2020].

REQUERIMIENTOS

Requerimientos de vitamina D para la población general según la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)¹⁴

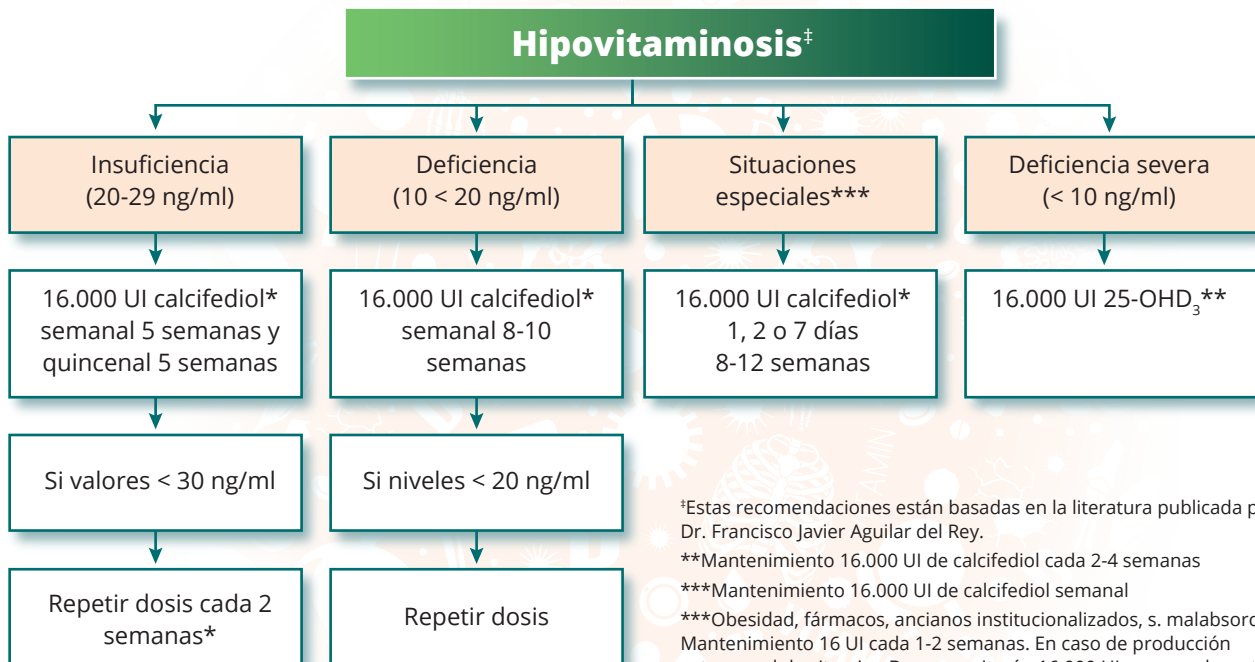
Edad	Requerimientos estimados (UI/día)	Requerimientos estimados (UI/día)	Ingesta tolerable (UI/día)
0-6 meses	400	400	1.000
6-12 meses	400	400	1.500
1-3 años	400	600	2.500
4-8 años	400	600	3.000
9-70 años	400	600	4.000
> 70 años	400	800	4.000

La OMS define UI de vitamina D como la actividad vitamínica de 0,025 µg en la preparación de la referencia internacional de vitamina D₃ cristalizada²⁷.

Otras recomendaciones

- **AEEM:** mujeres de más de 50 años, consumo de 800-1.000 UI/día²⁸.
- **SER:** pacientes con osteoporosis y personas mayores de 50 años con riesgo de fractura, hipovitaminosis D, falta de exposición solar o aporte de calcio inadecuado, consumo de 800 UI/día²⁹.
- **Departament de la Generalitat de Catalunya:** mujeres embarazadas, aporte de 600 UI/día³⁰.

Tratamiento de la hipovitaminosis⁹



²⁷ Reyes Domínguez AI, et al. La vitamina D. Fisiología. Su utilización en el tratamiento de la osteoporosis. Rev Osteoporos Metab Miner. 2017;9(Supl 1):S5-9.

²⁸ Busturia MA. Vitamina D: visión desde el laboratorio. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2012;3(Suppl):39-45.

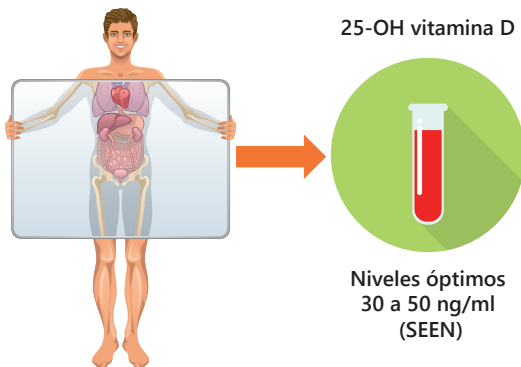
²⁹ Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. Biochem J. 2017 Mar 24;474(8):1321-32.

³⁰ Al Mheid I, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? Eur Heart J. 2013;34(48):3691-8.

CUÁNDO MEDIR

Evaluación de los depósitos de hormona D

Metabolito	Ventajas	Desventajas
25-OH vitamina D ^{8,31-35}	25(OH)D ₂ +25-OH vitamina D ₃ . Concentración más alta que otros metabolitos. Vida media alta y gran estabilidad.	Mal indicador en casos de enfermedad renal crónica, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo o hipercalcemia. Se requiere una eficiente disociación de la 25(OH) y VDBP (proteína transportadora de la vitamina D).
1,25(OH)₂D ^{8,32-36}	Necesaria en casos de insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo o hipercalcemia.	Mal indicador en casos de déficit de vitamina D por el hiperparatiroidismo secundario. Vida media corta. Bajos niveles en sangre. Cuantificación más larga y laboriosa que la 25-OH vitamina D.



● Cuándo medir los niveles de 25-OH vitamina D en individuos con¹⁴:

- Raquitismo.
- Osteomalacia.
- Osteoporosis.
- Enfermedad renal.
- Enfermedad hepática.
- Malabsorción.
- Linfomas.
- Obesidad.
- Hiperparatiroidismo.
- Enfermedades granulomatosas.
- Embarazo y lactancia.
- Ancianos institucionalizados.
- Exposición solar insuficiente.
- Fármacos.

Situaciones de riesgo elevado de hipovitaminosis

Recomendaciones en situaciones de riesgo

Endocrine Society¹³

- Osteoporosis.
- Enfermedad renal crónica.
- Insuficiencia hepática.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Hiperparatiroidismo.
- Tratamiento con anticonvulsivos, corticoides, antirretrovirales.
- Ancianos con antecedente de fracturas o de caídas.
- Obesidad.

Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Óseo de la SEEN³¹

- Diabetes.
- Hiperparatiroidismo primario.
- Hipertirodismo.
- Déficit de hormona de crecimiento, insuficiencia uprearrenal.
- Hipogonadismo.
- Tratamiento hormonal de cáncer de mama o de próstata.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Enfermedad celiaca.

En la tabla se muestran las recomendaciones de la Endocrine Society¹³ y del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Óseo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)³¹ referentes a las patologías que se asocian a un riesgo elevado de hipovitaminosis D.

En los pacientes con estos antecedentes, se debería realizar una evaluación de los niveles de 25-OH vitamina D.

³¹ Reyes-García R, García-Martín A, Varsavsky M, Rozas-Moreno P, Cortés-Berdonces M, Luque-Fernández I, et al. Actualización de las recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociadas a condiciones endocrinas y nutricionales. Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología. *Endocrinol Nutr.* 2015 May;62(5):e47-56.

³² Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl):1087S-91S.

³³ Serrano N, Guío E, González A, Plata L, Quintero DC, Becerra S. Cuantificación de vitamina D: de la investigación a la práctica clínica. *Revista Biosalud* 2017;16 (1):67-79.

³⁴ Carter GD. Accuracy of 25-Hydroxyvitamin D Assays: Confronting the Issues. *Current Drug Targets.* 2011;12:19-28.

³⁵ Altieri B, Cavalier E, Bhattoa HP, Pérez-López FR, López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, Chedraui P, Annweiler C, Della Casa S, Zelzer S, Herrmann M, Faggiano A, Colao A, Holick MF. Vitamin D testing: advantages and limits of the current assays. *Eur J Clin Nutr.* 2020.

³⁶ Mata-Granados JM. Determinación de los metabolitos principales de vitamina D en suero mediante extracción en fase sólida en línea con cromatografía líquida espectrometría de masas en tándem. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010 2;2:55-61.

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 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 podrá requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez 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.** Via 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 mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio. -Insuficiencia hepática o biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. -Insuficiencia renal: Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. -Insuficiencia cardíaca: Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. -Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxiolasa va a activarse por la 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-dehidrocolesterol, 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 disminuyen la absorción del calcifediol, como la **colestiramina, el colestipol o el orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. -Algunos antibióticos, como **la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamil:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - **Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - **Corticosteroides:** contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo: No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas durante el embarazo. **Lactancia.** El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalcemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos 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 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 periodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonía (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** (Consultar la ficha técnica extendida). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 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 blister de PVC/PVDC-Al. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14, 48940 Leioa (Bizkaia). **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 EUROS (PVP IVA).

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

40 años
DE EXPERIENCIA
EN EL TRATAMIENTO
DE LA HIPOVITAMINOSIS D

*Calcifediol es
12 veces
más económico
que colecalciferol*

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

**ÚNICO
TRATAMIENTO
EN EL MERCADO
EN CÁPSULAS**

*con 16.000 UI de
calcifediol
(25-hidroxivitamina D)*

✓ 4-5 veces más efectivo¹
que colecalciferol

🕒 Más rápido y 3-6
veces más potente²

📦 10 cápsulas blandas



FINANCIADO POR EL SNS



Apto para
diabéticos

Sin
gluten

Sin
lactosa

Fácil
deglución



La vitamina D todos

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

Accede a todos los detalles
de la Ficha Técnica aquí:



(*) De acuerdo a Ficha Técnica, la posología general recomendada con calcifediol (Hidroferol) para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D es de una cápsula blanda (266 microgramos) al mes. El colecalciferol, sin embargo, recomienda un frasco o cápsula dura (25.000 UI) a la semana durante el primer mes con posterior bajada de dosis según criterio médico. (**) PVP IVA según Nomenclador. BIBLIOGRAFÍA: 1. Jódar E. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D. Guías Internacionales y nacionales. Rev Osteoporos Metab Miner. 2014;6(Supl 1):19-22. 2. Navarro-Valverde C, et al. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;164:205-8. Nomenclador de Facturación de Febrero-2020. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/nomenclador.do>. Acceso: 02/2020.

FAES FARMA