



Sistema Endocrino de la vitamina D y COVID-19, UNA RELACIÓN EN AUMENTO

Papel del Calcifediol

Dr. José Manuel Quesada Gómez
Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)
Universidad de Córdoba



Preguntas y respuestas

PREGUNTA 1

En relación con el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), ¿cuál de estas respuestas es falsa?

- A** Pueden padecerla pacientes con neumonía bacteriana, vírica de cualquier tipo e incluso por aspiración.
- B** El SDRA se presenta excepcionalmente en pacientes afectados por coronavirus (SARS-CoV-2) que padecen COVID-19 severa.
- C** La sepsis es una causa frecuente de SDRA.

Respuesta
correcta

B

PREGUNTA 2

De las siguientes afirmaciones sobre el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) del COVID-19, una respuesta no es cierta.

- A** Es una afección potencialmente mortal y un determinante importante del pronóstico en COVID-19.
- B** La aparición de síndrome de distrés respiratorio agudo suele ser lenta y tórpida.
- C** Pacientes con SDRA por COVID-19 mueren en un promedio de entre 9 y 11 días después del ingreso en la UCI.

Respuesta
correcta

B

PREGUNTA 3

¿Qué mecanismo fisiopatológico está involucrado en el SDRA que aparece en pacientes con COVID-19 grave?

- A** La tormenta de citoquinas y quimiocinas.
- B** La activación del sistema renina-angiotensina (SRA) con disminución de la enzima convertidora de angiotensina ECA2.
- C** Ambos mecanismos están implicados.

Respuesta
correcta

C

PREGUNTA 4

Se ha propuesto que el sistema endocrino de vitamina D puede minimizar la expresión clínica del SDRA. ¿Cuál de estas afirmaciones no es cierta?

- A Disminuye la intensidad de la tormenta de citoquinas y quimiocinas.
- B Mantiene la integridad y repara la barrera epitelial pulmonar.
- C No modula la actividad del sistema renina-angiotensina (RAS) en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

Respuesta
correcta

C

PREGUNTA 5

En relación con la asociación entre el estatus de 25(OH)D y COVID-19, ¿cuál de estas afirmaciones es falsa?

- A No se ha descrito que exista ninguna asociación.
- B Se han descrito correlaciones inversas entre concentraciones de medias históricas de los niveles de 25(OH)D y la incidencia y mortalidad de COVID-19 en distintos países europeos.
- C Se han descrito concentraciones menores de 25-hidroxivitamina D en pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2, y la positividad SARS-CoV-2 parece estar asociada de manera fuerte e inversa con niveles circulantes de 25(OH)D.

Respuesta
correcta

A

PREGUNTA 6

En relación con el COVID-19 y el sistema endocrino de la vitamina D, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?

- A Concentraciones bajas de 25-hidroxivitamina D 25(OH)D en sangre se asocian con una mayor susceptibilidad a la infección por el SARS-CoV-2, e incluso con un curso más grave de la enfermedad.
- B Además de múltiples estudios de asociación, recientemente se ha publicado un estudio en el que el calcifediol 25(OH)D3 mitiga la intensidad de la enfermedad.
- C A y B son ciertas.

Respuesta
correcta

C

PREGUNTA 7

¿Qué relación existe entre el estatus de 25(OH)D y SDRA de diversas etiologías?

- A No existe ninguna relación.
- B Se encuentra deficiencia habitualmente severa, pero solo en caso de SDRA causado por aspiración.
- C Se ha descrito deficiencia severa de 25(OH)D en SDRA de diversas etiologías.

Respuesta
correcta

C

RESPUESTA 1



El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)^{1,2} se caracteriza por el inicio agudo (menos de 7 días) de hipoxemia e infiltrados radiográficos bilaterales compatibles con edema pulmonar que no se explican (totalmente) por insuficiencia cardíaca, debido a una lesión alveolar secundaria a un proceso inflamatorio. La gravedad del SDRA está determinada por el grado de hipoxemia. El SDRA ocurre en el contexto de numerosas enfermedades y lesiones que en general se clasifican como de origen pulmonar (causas directas), tales como neumonías bacterianas o víricas, aspiración, lesión pulmonar por inhalación, contusión pulmonar, ahogamiento, etc.; o por causas indirectas, como sepsis, shock, pancreatitis, traumatismo (p. ej., embolia grasa), y otras. En un estudio internacional reciente, la sepsis fue la causa subyacente en aproximadamente el 75 % de los pacientes con SDRA (59 %, neumonía; 16 %, sepsis extrapulmonar)³.

Los patrones epidemiológicos y de morbilidad/mortalidad del SDRA son similares, independientemente del factor desencadenante. La tasa de mortalidad de los pacientes con SDRA grave ($\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 < 100$) se acerca al 40 %, con una prevalencia en las unidades de cuidados intensivos (UCI) del 10 %, que afecta a casi 1 de cada 4 pacientes ventilados mecánicamente³.

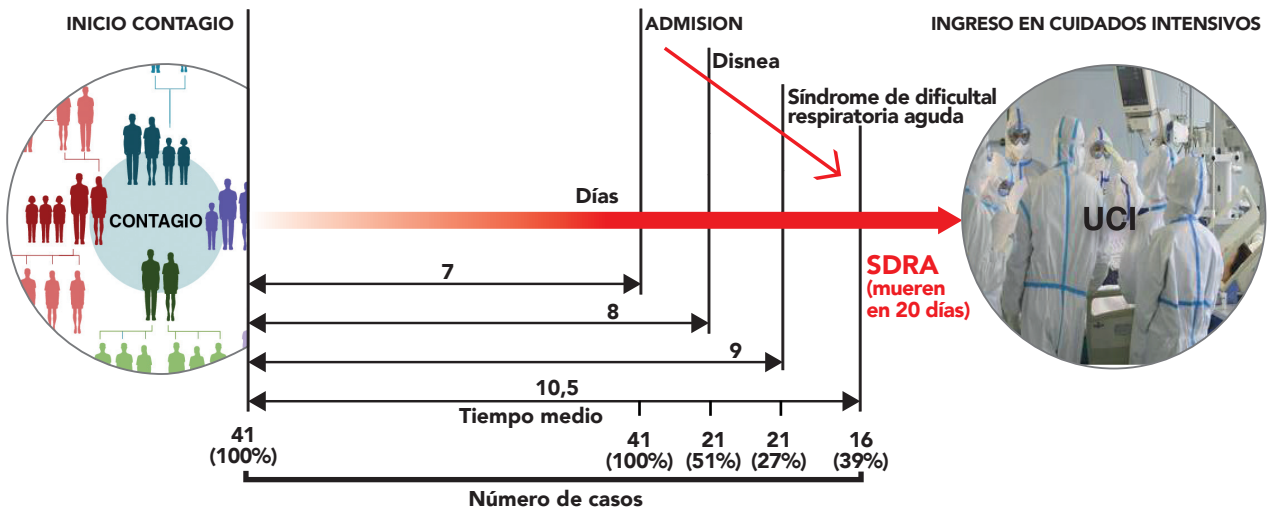
Los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo severo en SARS-CoV-2, neumonitis asociada o SDRA presentan inflamación pulmonar, secreciones mucosas espesas en las vías respiratorias, niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, daño pulmonar extenso y microtrombosis⁴, una sintomatología semejante a la del SARS-CoV-1 y el MERS.

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 estos pacientes fallece, por lo que la tasa de mortalidad es similar a los SDRA debidos a otras causas⁵.

RESPUESTA 2

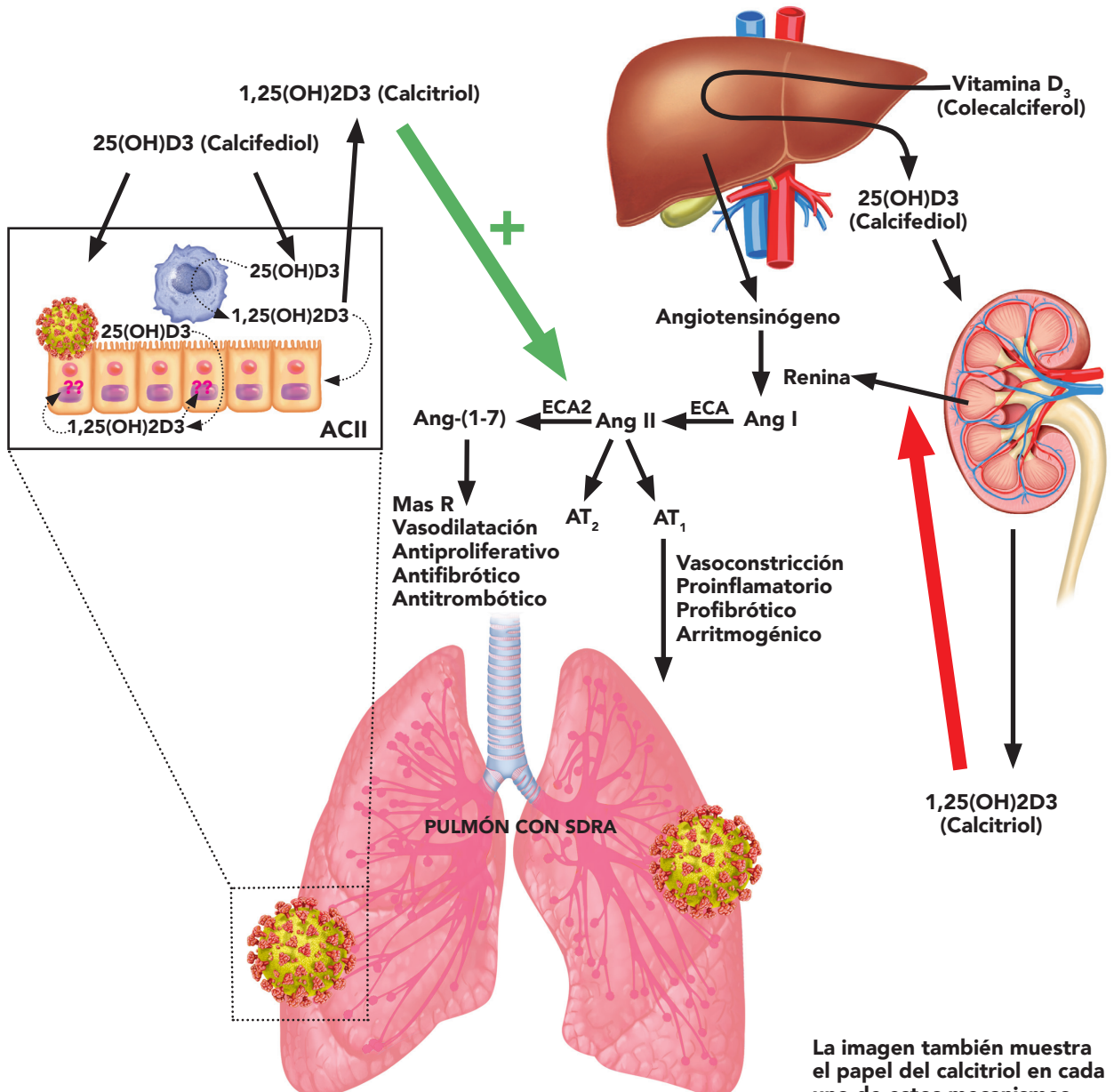
La evolución del SDRA suele ser rápida y progresiva. El síndrome se manifiesta aproximadamente 9 días después del inicio de la infección grave por COVID-19⁴. Según lo indicado anteriormente, un elevado porcentaje de enfermos fallece en un plazo promedio de 20 días tras el principio de los síntomas, o aproximadamente entre 9 y 11 días después de la admisión en UCI⁶.

EVOLUCIÓN TEMPORAL COVID-19



El receptor de vitamina D (VDR) y las enzimas del sistema endocrino de la vitamina D se expresan en las células alveolares cuboidales de tipo II (ACII) y en los monocitos/macrófagos y linfocitos activados. La disponibilidad de calcifediol es fundamental para sintetizar calcitriol, que a través de la acción endocrina auto/paracrina en VDR: 1) disminuye la intensidad de la tormenta de citoquinas y quimiocinas; 2) modula la actividad de los neutrófilos; 3) mantiene la integridad de la barrera epitelial pulmonar; 4) estimulando la reparación epitelial bronquioalveolar, y 5) reduciendo directa e indirectamente el riesgo de hipercoagulabilidad y trombosis pulmonar o sistémica.

EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (RAS) Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO (SDRA)



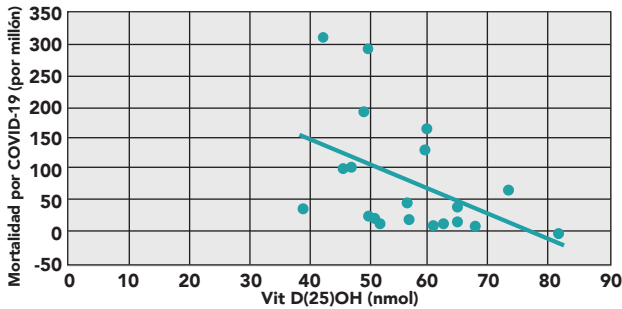
La imagen también muestra el papel del calcitriol en cada uno de estos mecanismos

RESPUESTA 5

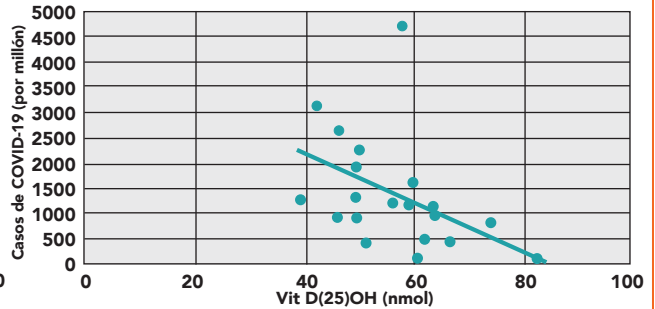
También se ha descrito que las concentraciones más bajas de 25(OH)D en circulación están asociadas con una mayor susceptibilidad a la infección por el SARS-CoV-2, e incluso con una evolución más grave de la enfermedad.

CORRELACIONES INVERSAS ENTRE CONCENTRACIONES DE MEDIAS HISTÓRICAS DE LOS NIVELES DE 25(OH)D Y LA INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE COVID-19 EN DISTINTOS PAISES EUROPEOS

Niveles medios de vitamina D por país vs. mortalidad por COVID-19 (por millón de población)

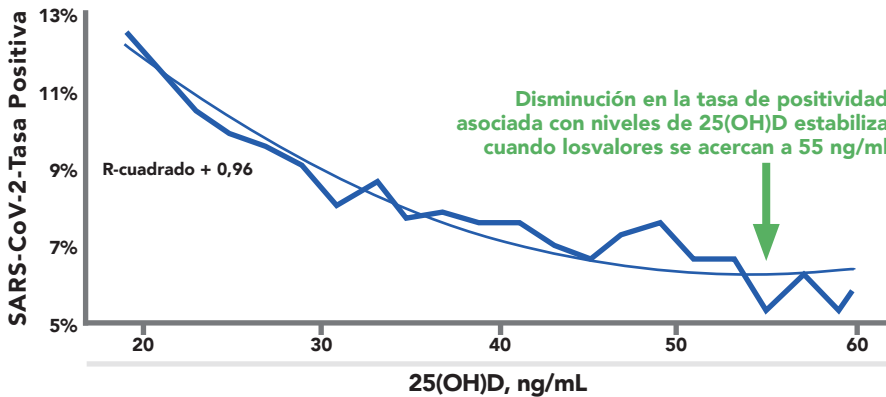


Niveles medios de vitamina D por país vs. casos de COVID-19 (por millón)

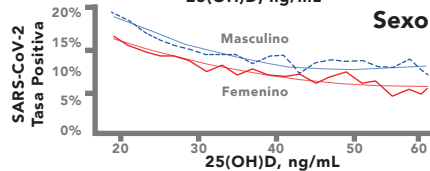
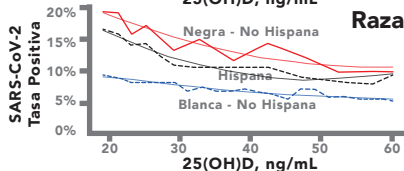
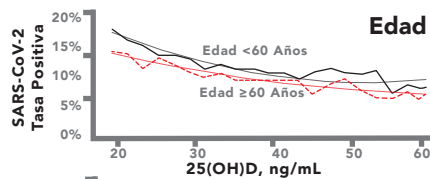
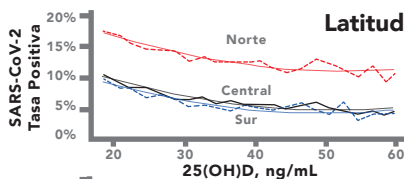


Ilie PC, et al. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Jul;32(7):1195-1198. doi: 10.1007/s40520-020-01570-8.

POSITIVIDAD SARS-COV-2 ESTÁ ASOCIADA DE MANERA FUERTE E INVERSA CON NIVELES CIRCULANTES DE 25(OH)D



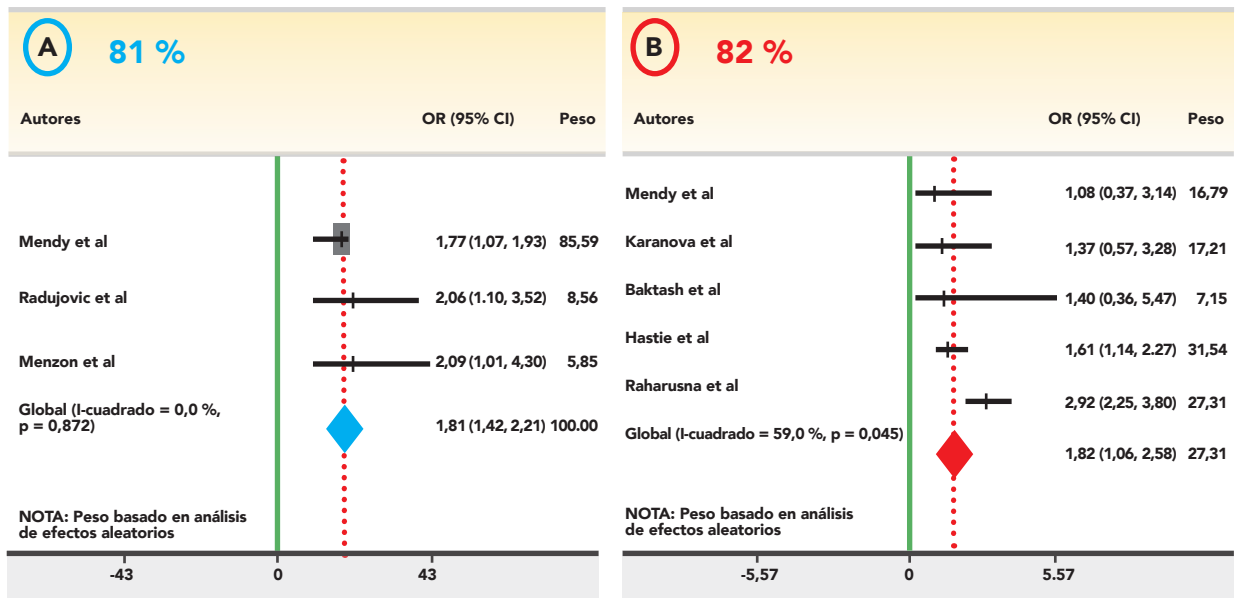
Relación que persiste en latitudes, razas / etnias, ambos sexos y rangos de edad



RESPUESTA 6

De forma consistente, una revisión sistemática y un metaanálisis han demostrado que los casos severos de COVID-19 presentan un 64 % más de deficiencia de 25-hidroxivitamina D que los casos leves. La insuficiencia de 25-hidroxivitamina D aumenta el riesgo de hospitalización y muerte en más del 80 % de los casos. Además, un reciente estudio piloto sugiere que el calcifediol, o 25-hidroxivitamina D, metabolito que es un sustrato para la síntesis directa de calcitriol, podría disminuir la necesidad de ingreso en la UCI y la muerte de los pacientes que requieren hospitalización debido a COVID-19.

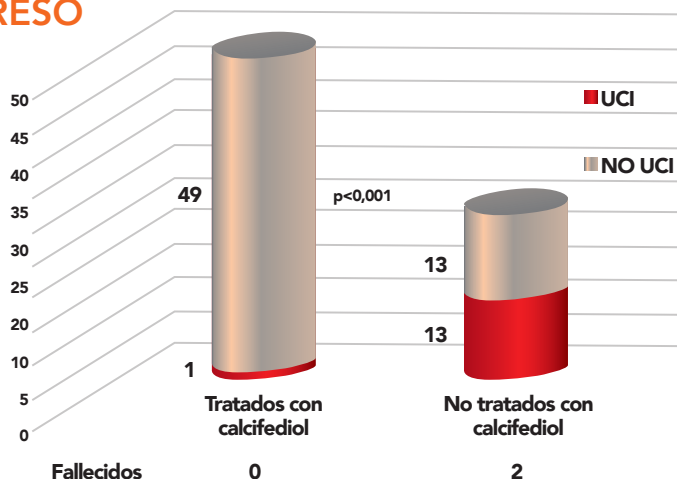
PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19 DEFICIENCIA SEVERA DE 25(OH) VITAMINA D Y POSIBILIDAD (A) HOSPITALIZACIÓN Y (B) MUERTE



Pereira M, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020 Nov 4;1-9. doi: 10.1080/10408398.2020.1841090

PORCENTAJE DE INGRESO EN UCI / NÚMERO DE FALLECIMIENTOS

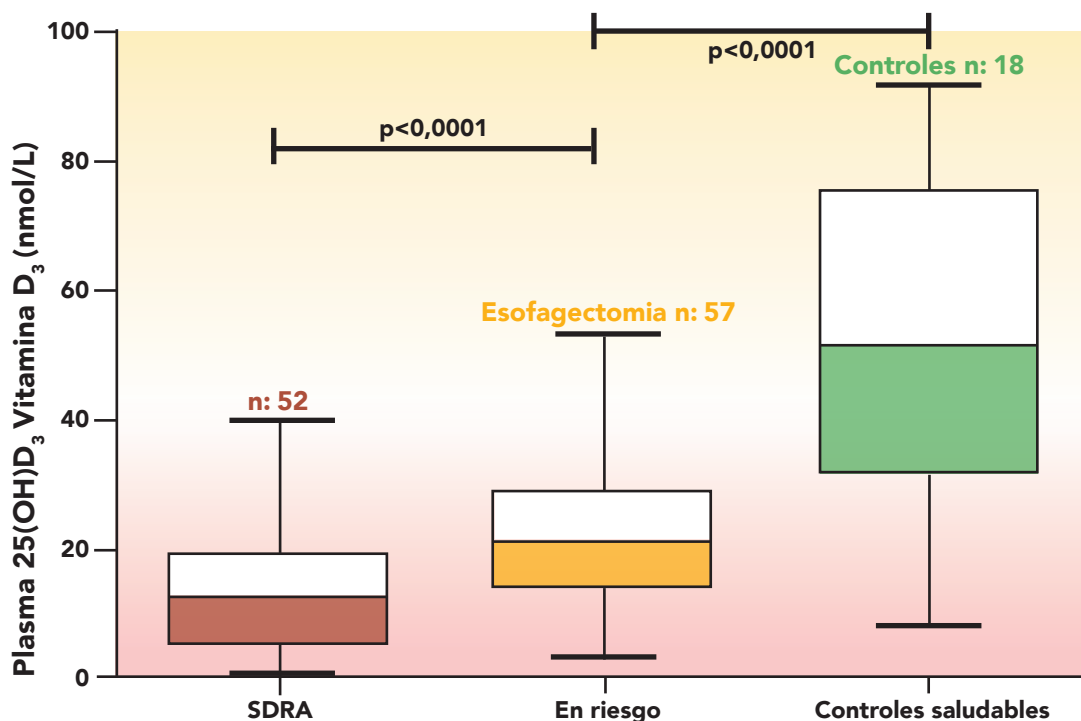
Entrenas Castillo M, et al J Steroid Biochem Mol Biol. 2020 Aug 29; 203: 1015751



RESPUESTA 7

La deficiencia de 25-hidroxivitamina D es muy prevalente en todo el mundo incluida España. En torno al 7 % de la población tiene una deficiencia severa, y alrededor del 40 % vive con una deficiencia más moderada⁷. Además, los pacientes con dificultad respiratoria (SDRA) son incluso más deficientes que los sujetos de control, y pierden la capacidad de defensa del sistema ante SDRA:

DEFICIENCIA DE 25(OH)D₃ SE ASOCIA AL SINDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO (SDRA)



- La barra horizontal representa la mediana · Los recuadros representan los IQR
- Las verticales muestran el rango mínimo-máximo

Dancer, D.RCA et al Thorax. 70 (2015) 617-624. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206680>

1. Fan E., Brodie D., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome. JAMA. 2018;319:698. doi: 10.1001/jama.2017.21907.
2. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2017 Aug 10;377(6):562-572. doi: 10.1056/NEJMra1608077.
3. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubinfeld G, Thompson BT, Wrigg H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA. 2016 Feb 23;315(8):788-800. doi: 10.1001/jama.2016.0291.
4. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395:507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
6. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med. 2020;382:727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
7. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, Pierroz DD, Weber P, Hoffmann K. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr. 2014 Jan 14;111(1):23-45. doi: 10.1017/S0007114513001840

*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. 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 establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Vía oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3. Contraindicaciones.** -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. -Hipercalcemia (calcemia >10,5 mg/dl), hipercalcuria (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 digitales, 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-hidroxisilasa va a activarse por la parathormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. **-Cálculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. -Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. -El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. **-Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los producir alteraciones 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. **-Glucocóridos 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 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, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retraso 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 calcio 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 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 paratiroides. **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 de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, 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



HIDR122010421

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

Siempre por delante

Colecalciferol

**Calcifediol,
la Vía Directa**

HD

#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/mes⁹⁻¹²

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

