

Tratamiento de la deficiencia de “vitamina” D, UNA NECESIDAD

Empleo de calcifediol, UNA OPORTUNIDAD

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



Preguntas y respuestas

PREGUNTA 1

Ahora se dice que la "vitamina" D no es una vitamina, sino un sistema endocrino ¿Por qué?

- A El aporte principal de colecalciferol ("vitamina" D₃) es su síntesis cutánea por acción de los rayos ultravioleta solares.
- B La "vitamina" D₃ se convierte en 25 hidroxivitamina D₃ (calcifediol), sustrato de la síntesis de calcitriol (1,25 dihidroxivitamina D₃), metabolito hormonal del sistema.
- C Las dos repuestas anteriores son ciertas.

Respuesta
correcta

PREGUNTA 2

¿Cuáles son las recomendaciones de niveles séricos mínimos de "vitamina" D medida como 25 hidroxivitamina D?

- A Para el Comité Asesor Científico sobre Nutrición (SACN) de "vitamina" D del Reino Unido y Holanda >10 ng/mL.
- B Para el Instituto de Medicina de EEUU, países del norte de Europa, Alemania, Australia y Nueva Zelanda > 20 ng/mL; y para la Sociedad de Endocrinología de EEUU, International Osteoporosis Foundation (IOF) > 30 ng/mL.
- C Ambas afirmaciones son ciertas.

Respuesta
correcta

PREGUNTA 3

¿A qué pacientes debemos solicitar la determinación de niveles séricos de 25OHD?

- A A todos los que acudan a la consulta. Deberíamos hacer un cribado universal del déficit.
- B A los pacientes incluidos entre los grupos de riesgo.
- C Solo a pacientes ancianos osteoporóticos.

Respuesta
correcta

PREGUNTA 4

España es un país soleado y con buen clima, por lo cual debería haber facilidad para la síntesis cutánea de colecalciferol ("vitamina" D₃). ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?

- A Hay la misma deficiencia que en el resto del mundo.
- B En España no hay deficiencia de "vitamina" D.
- C Hay deficiencia, pero solo en regiones más frías o lluviosas. En las costas mediterráneas, Baleares y Canarias no hay deficiencia de "vitamina" D.

Respuesta
correcta

PREGUNTA 5

En pacientes deficientes, ¿cuál es la mejor estrategia para normalizar los niveles de 25OHD?

- A Aumentar la ingesta de alimentos ricos en "vitamina" D.
- B Aumentar la exposición regular a la luz solar o luz artificial UVB.
- C Tomar suplementos de "vitamina" D.

Respuesta
correcta



PREGUNTA 6

En pacientes obesos, diabéticos, gastrectomizados y/o con malabsorción con niveles disminuidos de 25OHD, preferentemente estaría indicado emplear:

- A Calcifediol
- B Colecalciferol
- C Calcitriol

Respuesta
correcta



PREGUNTA 7

En pacientes con deficiencia de "vitamina" D, para prevenir la fractura de cadera en pacientes con riesgo:

- A Debe suplementarse sistemáticamente con calcifediol o colecalciferol.
- B La suplementación con calcifediol o colecalciferol debe acompañarse de suplementación con calcio.
- C A y B son ciertas.

Respuesta
correcta



PREGUNTA 8

Quando decidimos suplementar para normalizar niveles de 25OHD debemos saber que:

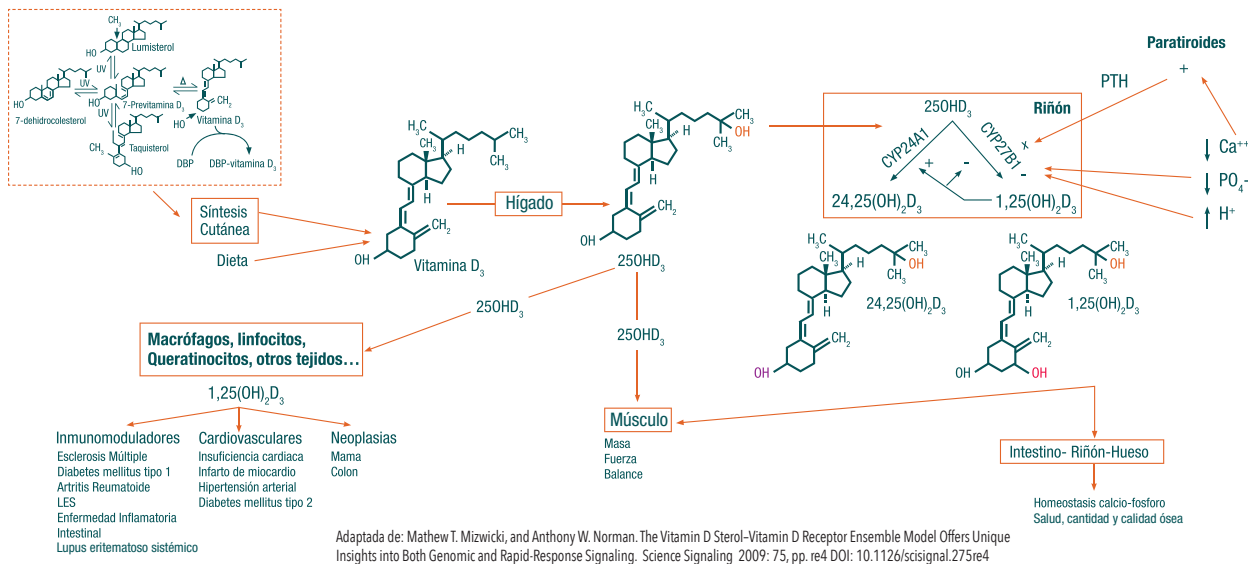
- A El colecalciferol ("vitamina" D₃) es más eficaz que ergocalciferol ("vitamina" D₂)
- B El calcifediol (25OHD) es más eficaz que colecalciferol ("vitamina" D₃).
- C Ambas afirmaciones son ciertas.

Respuesta
correcta



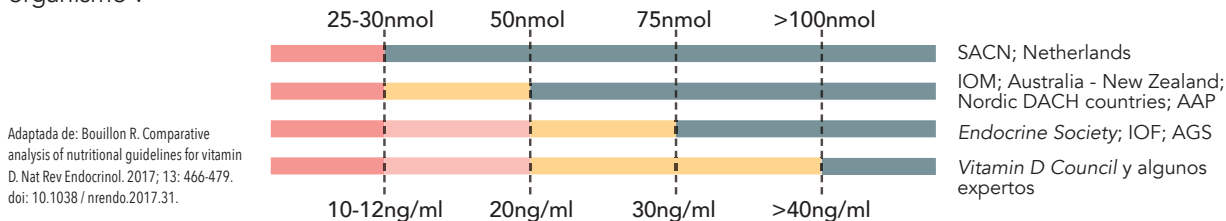
RESPUESTA 1

El colecalciferol ("vitamina" D_3) se adquiere principalmente por síntesis cutánea (80-90%), a partir del 7-dehidrocolesterol por la acción de rayos ultravioleta B. Solo el 10-20% restante proviene de la dieta. Por tanto, no es una vitamina sino un factor nutricional umbral¹. Se activa por 25-hidroxilación, principalmente hepática, inducida por el gen *CYP2R1* para producir 25-hidroxivitamina D_3 (calcifediol), marcador del estatus corporal en "vitamina" D, cuantificable por inmunoensayo (ELISA o CLIA)² y sustrato para otra hidroxilación en posición 1 α (gen *CYP27B1*), que la convierte en 1,25(OH) $_2D_3$ (calcitriol), metabolito hormonal del sistema, que actúa mediante un receptor (VDR) y ejerce respuestas biológicas endocrinas, autocrinas, y paracrinas. El sistema endocrino de la "vitamina" D, además de sus conocidas acciones para mantener la homeostasis del calcio-fósforo y la salud y la calidad ósea, participa en la regulación funcional de células y tejidos en todo el organismo³.



RESPUESTA 2

Todas las recomendaciones indican, unánimemente, que niveles séricos de 25OHD menores de 10-12 ng/ml constituyen un estatus de deficiencia severa que debe ser siempre evitado y corregido. Las directrices del *National Academy of Medicine* de EEUU (seguidas por la *American Academy of Pediatrics*, la DACH de Alemania y por recomendaciones estatales de Australia-Nueva Zelanda) proponen que se está en riesgo de deficiencia severa con concentraciones séricas de 25OHD de 10 a 20 ng/ml, y proponen que se alcancen niveles suficientes por encima de 20 ng/ml. Por otro lado, la *International Osteoporosis Foundation*, respaldada por la *Endocrine Society* de los Estados Unidos, la AGS (*American Geriatrics Society*) y sociedades científicas de múltiples países (entre ellos España) recomiendan que, para maximizar el efecto sobre calcio, hueso y músculo, deberían superarse los 30 ng/ml. El *Vitamin D Council* ha propuesto valores más elevados para obtener resultados favorables en otros objetivos de salud⁴. Teniendo en cuenta la variabilidad de los métodos empleados para su medición², sugerimos que mantener niveles séricos de 25OHD entre 30 y 60 ng/ml sería un objetivo recomendable para conseguir los beneficios de salud que aporta el sistema endocrino de la "vitamina" D al organismo⁵.



RESPUESTA 3

Aunque el conocimiento de los niveles séricos de 25OHD es de gran utilidad en la práctica clínica habitual, no se recomienda cribado universal del déficit de "vitamina" D, sino solo en pacientes en riesgo de deficiencia o en situaciones o patologías que cursan con alteraciones en su metabolismo⁶: ancianos (sobre todo institucionalizados, con antecedentes de caídas o de fracturas no traumáticas); personas de piel oscura o con exposición solar insuficiente; sospecha de raquitismo u osteomalacia de cualquier causa; pacientes osteoporóticos en tratamiento; probable deficiencia de 25-hidroxilación hepática en la hepatopatía crónica grave o cirrosis hepática, obesidad especialmente mórbida, *diabetes mellitus* y síndrome metabólico; síndromes malabsortivos como fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad de Crohn, cirugía bariátrica, especialmente con las técnicas más malabsortivas, la enteritis posradioterapia, ciertas patologías endocrinas como tirotoxicosis, hiperparatiroidismo primario (o secundario) o Cushing; pacientes en tratamiento con anticonvulsivantes, glucocorticoides, antirretrovirales para VIH, tuberculostáticos, antifúngicos o con un importante aumento del catabolismo (esto es, degradación) del calcifediol y su forma hormonalmente activa, la 1,25(OH)₂D₃.⁶

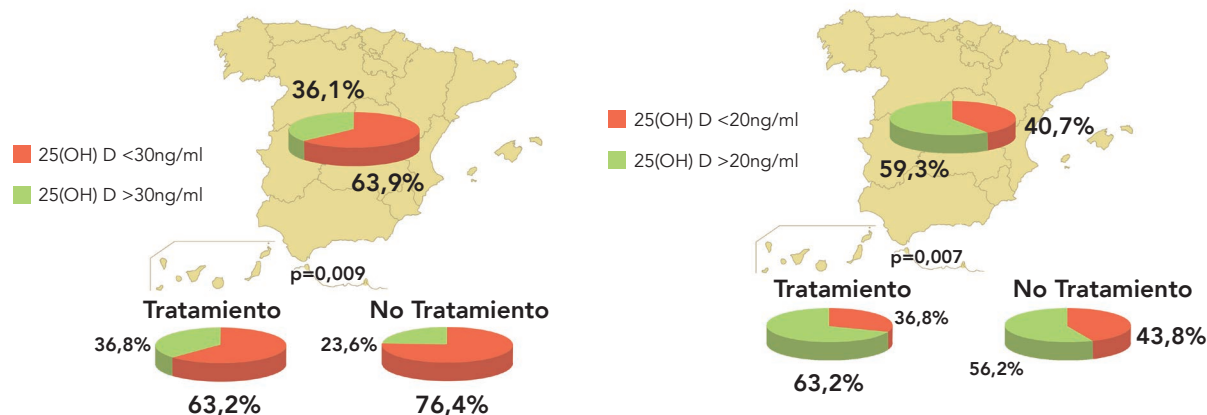
No cribado universal

- Raquitismo-Osteomalacia
- Osteoporosis
- Enfermedad renal crónica, Sdr. nefrótico
- Insuficiencia hepática
- Hiperparatiroidismo
- Síndromes de malabsorción:
 - Fibrosis quística.
 - Enfermedad infl. intestinal
 - Enfermedad de Crohn
 - Cirugía bariátrica
 - Enteritis por radiación
- Obesidad (IMC:>30 kg/m²)
- Fármacos
 - Anticonvulsivos
 - Glucocorticoides
 - Anti-HIV
 - Antifúngicos, vg
 - Ketoconazol
 - Colestiramina
- Piel oscura
- Embarazadas y lactantes
- Ancianos (más si viven en residencias o si tienen antecedentes de caídas)

RESPUESTA 4

El 88% de la población mundial presenta concentraciones séricas de 25OHD menores de 30 ng/ml; un 37%, valores por debajo de 20 ng/ml y, hasta un 7%, niveles inferiores a 10 ng/ml⁷. Independientemente de la localización geográfica y el clima, en todas las regiones de España existe la misma deficiencia que en el resto del mundo, según recogen estudios pequeños de distintos subgrupos de población y de edad, así como estudios con más pacientes⁸ o los que agrupan las cohortes de Asturias y Pizarra⁹, de edades entre 20 y 83 años¹⁰.

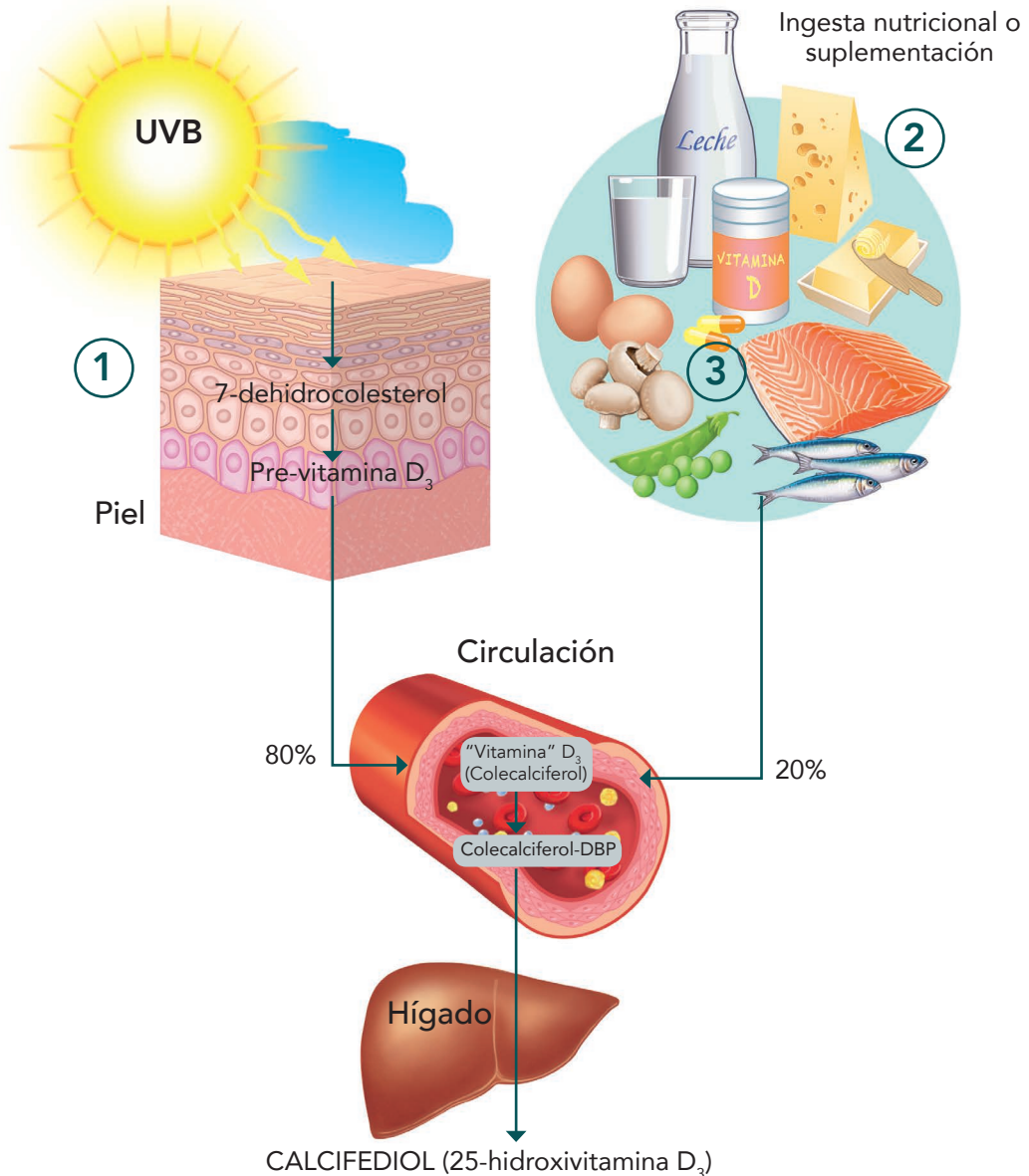
PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA EN "VITAMINA" D EN MUJERES ESPAÑOLAS POSMENOPÁUSICAS, TRATADAS O NO DE OSTEOPOROSIS



RESPUESTA 5

Normalizar los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D mejorando el aporte dietético es prácticamente imposible, por el escaso contenido de los alimentos en "vitamina" D (si no se suplementan)^{11,12}. Durante la evolución, la exposición regular a la luz solar o UVB por clasicamente la exposición regular a la luz solar o rayos UVB fue la solución natural para obtener "vitamina" D, pero la radiación solar acarrea un daño irreparable que puede ocasionar el envejecimiento de la piel y aumentar el riesgo de cáncer cutáneo, sin ser demasiado eficiente en el aporte de colecalfiferol¹³. Por ello, se recomienda evitar el exceso de irradiación cutánea¹⁴ y se tiende a la suplementación sistemática con colecalfiferol, ergocalciferol o calcifediol.

ESTRATEGIAS PARA CORREGIR LA DEFICIENCIA DE "VITAMINA" D



1. Aumentar la exposición a la luz solar o a la luz artificial UVB.
2. Aumentar la ingesta de alimentos ricos en "vitamina" D
3. Suplementos de "vitamina" D

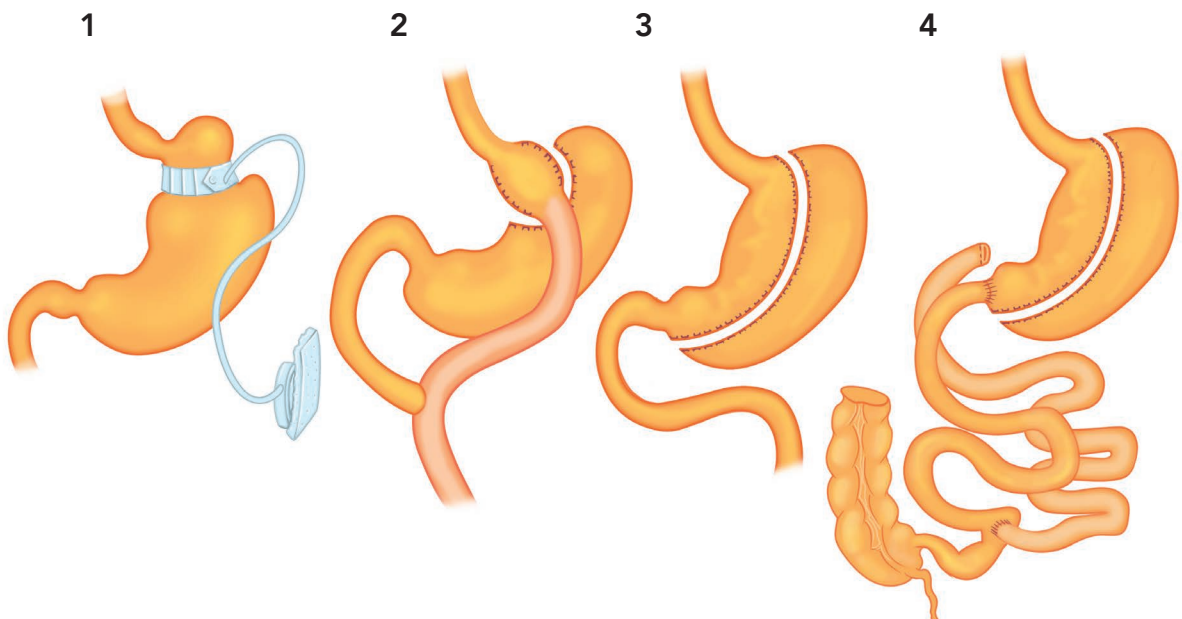
RESPUESTA 6

Los pacientes obesos, con síndrome metabólico y diabéticos suelen presentar niveles bajos de 25-hidroxivitamina D; además, para normalizarlos precisan dosis que duplican o triplican la dosis convencional recomendada de colecalciferol ("vitamina" D₃)^{15,16}. Esta situación es similar en pacientes con malabsorción por técnicas de cirugía bariátrica, enfermedades intestinales (enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria etc...).

Estudios en animales de experimentación^{17,18} sugieren que la enzima 25-hidroxilasa (CYP2R1) podría expresarse menos en pacientes diabéticos y obesos. Además, diversos estudios apuntan a un secuestro de "vitamina" D₃ en la grasa corporal, disminuyendo su biodisponibilidad en pacientes obesos. Además, la absorción intestinal de "vitamina" D₃ puede verse gravemente afectada en casos de malabsorción¹⁹.

El calcifediol administrado, no se vería perjudicado por ninguna alteración producida en la expresión de la 25-hidroxilasa, es más hidrosoluble que el colecalciferol y se absorbe con una eficacia muy alta (cerca del 100%). La absorción del colecalciferol, mediada por portadores, es menor en pacientes normales (aproximadamente 70%¹⁹) y puede verse gravemente afectada en caso de malabsorción intestinal, además el colecalciferol, necesita metabolizarse a través de la enzima 25-hidroxilasa, por lo que cualquier alteración en esta enzima afectará a la cantidad de 25OHD producido¹⁹. Por estas razones, en estos pacientes puede estar indicado prescribir preferentemente calcifediol en lugar de colecalciferol ("vitamina" D₃).

OBESIDAD: DIAGRAMA DE OPCIONES BARIÁTRICAS



- 1- AGB Banda gástrica ajustable
- 2- (RYGB) Bypass gástrico en -Y de Roux
- 3- GS Manga gástrica
- 4- Bypass biliopancreático con interruptor duodenal (BPDS)

RESPUESTA 7

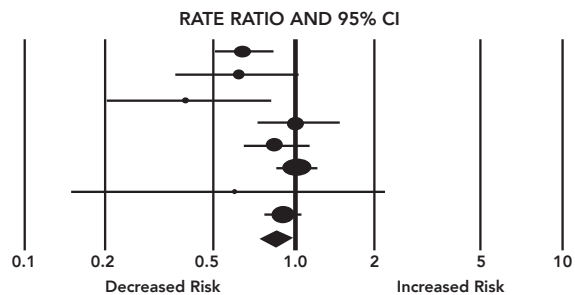
Mantener niveles de 25OHD y un aporte de calcio adecuado incrementa la calidad y la densidad mineral ósea^{20,21}. La mayoría de las personas mayores frágiles adquieren poca "vitamina" D a partir de la dieta y de la exposición al sol y, por lo general, consumen pocos productos lácteos, por lo que, para prevenir fracturas, pueden beneficiarse de tomar suplementos de calcio y "vitamina" D²². Un reciente metanálisis de la *National Osteoporosis Foundation* muestra que la suplementación con "vitamina" D disminuye el riesgo de fracturas de cadera y de fracturas no vertebrales, cuando se asocia con calcio y cuando el cumplimiento está por encima del 80%²³.

Los pacientes en tratamiento de osteoporosis con fármacos osteoactivos deben tener una ingesta óptima de calcio y un estatus adecuado de 25OHD. Todos los estudios regulatorios en osteoporosis se efectuaron con calcio y "vitamina" D asociados al nuevo fármaco. Para optimizar la eficiencia en el tratamiento de la osteoporosis con fármacos osteoactivos, estos deberán acompañarse siempre de la normalización del estatus en 25-hidroxivitamina D (mediante suplementación)^{24,25,26,27}. Niveles bajos de 25-hidroxivitamina D conllevan un riesgo de respuesta inadecuada a los antiresortivos, tanto en términos de densidad mineral ósea como de fracturas osteoporóticas^{24,25,26,27}.

LA ADMINISTRACIÓN DE CALCIO Y "VITAMINA" D DISMINUYE²³

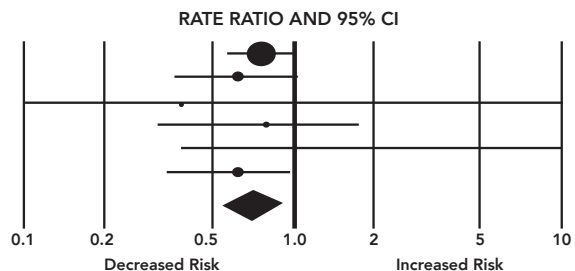
a) 15 % Todas las Fracturas

Chapuy, 1992 [20]
 Chapuy, 2002 [21]
 Dawson-Hughes, 1997 [22]
 Porthouse, 2005 [23]
 Salovaara, 2010 [24]
 Grant, 2005 [25]
 Harwood, 2004 [28]
 Prentice, 2013 [10]
 SRRE= 0.85 (0.73 - 0.98)
 P-heterogeneity= 0.06
 $\rho = 49.20$



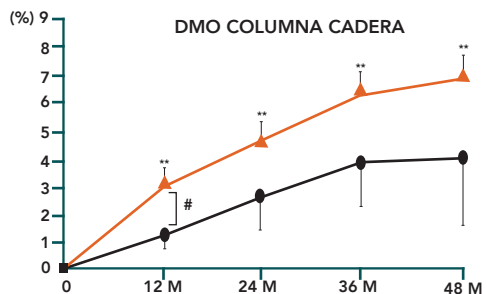
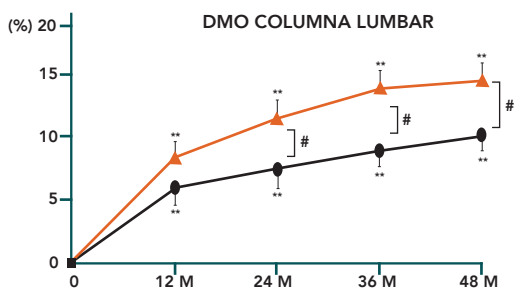
b) 30 % Fracturas de Cadera

Chapuy, 1992 [20]
 Chapuy, 2002 [21]
 Dawson-Hughes, 1997 [22]
 Porthouse, 2005 [23]
 Salovaara, 2010 [24]
 Prentice, 2013 [10]
 SRRE= 0.70 (0.56 - 0.87)
 P-heterogeneity= 0.74
 $\rho = 0.00$



Adaptada de: Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016; 27:367-76. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5.

EN TRATAMIENTOS ANTIRESORTIVOS, LA ADMINISTRACIÓN DE CALCIO Y "VITAMINA" D MEJORA LA RESPUESTA²⁷



Tratamiento antiresortivo con Denosumab con (▲) o sin (●) calcio y "vitamina" D₃

Adaptada de: Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Vitamin D and Calcium addition during denosumab therapy over a period of four years significantly improves Lumbar Bone Mineral Density in Japanese osteoporosis patients. *Nutrients.* 2018; 27:10(3). pii: E272. doi: 10.3390/nu10030272.

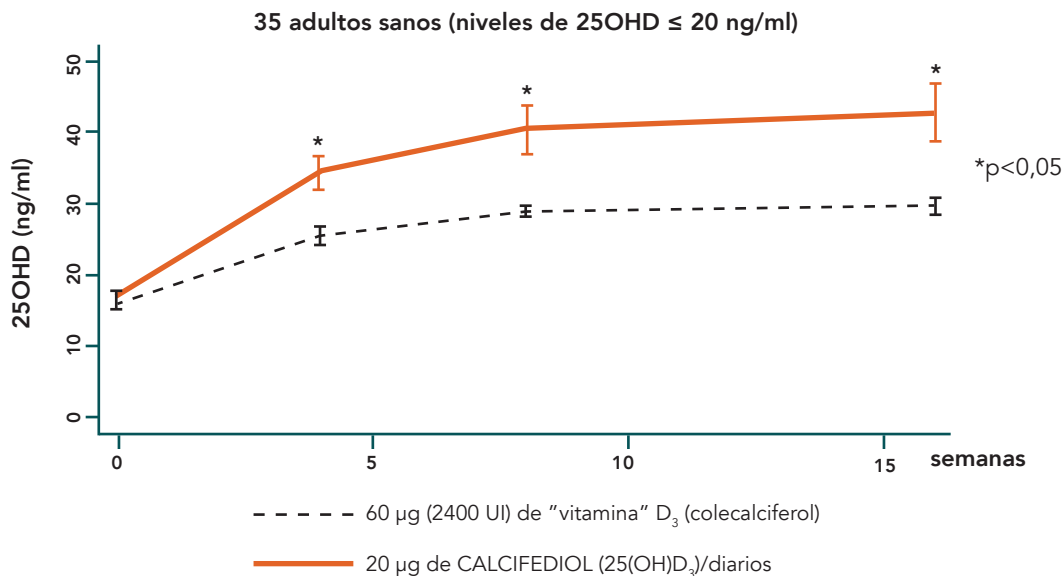
RESPUESTA 8

La "vitamina" D_3 y la "vitamina" D_2 son los compuestos más utilizados en todo el mundo. Su empleo depende de razones históricas o prácticas: el colecalfiferol o "vitamina" D_3 se utiliza más en Europa, mientras que el ergocalciferol o "vitamina" D_2 es el producto preferentemente utilizado en EEUU (en España no se encuentra disponible, por lo que no se suele emplear).

Tanto el empleo intermitente^{28,29} como diario³⁰ de "vitamina" D_2 es mucho menos eficiente que la "vitamina" D_3 para la consecución de niveles séricos de 25OHD en pacientes con deficiencia de "vitamina" D. En España disponemos de "vitamina" D_3 y de calcifediol (25OHD); durante años, en España se han venido empleando ambos como si fueran equipotentes, pero no lo son³¹. La 25OHD es más hidrofílica, tiene una vida media más corta, es más rápida en su comienzo de acción y de 3 a 6 veces más potente, en situaciones de déficit, para elevar las concentraciones séricas de 25OHD^{32,33,34}. El calcifediol oral puede normalizar la deficiencia de "vitamina" D de forma más rápida y consistente que la "vitamina" D_3 oral. Al ser más potente, el calcifediol oral necesita dosis más bajas y tiene una mayor tasa de absorción intestinal. Otra ventaja adicional del calcifediol oral es que presenta una curva de dosis-respuesta más lineal. La ingesta intermitente de calcifediol produce unos niveles séricos de 25OHD estables y con un coste menor que colecalfiferol (con la posología mensual habitual recomendada en la actualidad).

Los requerimientos (medios) en adultos de "vitamina" D_3 para obtener niveles séricos mayores de 30 ng/ml son 20-25 $\mu\text{g}/\text{día}$ (800-1.000 UI/día) o su equivalente mensual¹⁹ o 0,266 mg de calcifediol cada 3-4 semanas.

EFFECTO DE 60 μg (2400 UI) DE "VITAMINA" D_3 (COLECALCIFEROL) FRENTE A 20 μg DE 25(OH) D_3 (CALCIFEDIOL) DIARIOS³⁴



El calcifediol es 5,5 veces más potente que el colecalfiferol ("vitamina" D_3) para aumentar la concentración sérica total de 25OHD.
[Cuando se mide 25OHD libre, la potencia relativa es similar (5,7 veces más potente)]

1. Lips P, Bilezikian JP, Bouillon R. Vitamin D: Giveth to Those Who Needeth. *JBMR Plus (WOA)* 2020;4:e10232.
2. Herrmann M, Farrell CL , Pusceddu I, et al. Assessment of vitamin D status - a changing landscape. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55: 3-26. doi: 10.1515 / cclm-2016-0264.
3. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 40:1109-1151. doi: 10.1210/er.2018-00126.
4. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13: 466-479. doi: 10.1038 / nrendo.2017.31.
5. Fact sheet for health professionals: vitamin D. Bethesda,MD: National Institutes of Health, Division of Dietary Supplements, November 2018. (Revisado el 31 de octubre del 2019. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional>).
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
7. Hilger J, Friedel A , Herr R, Rausch T, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014; 111:23–45. doi: 10.1017/ S0007114513001840.
8. Quesada-Gómez JM, Díaz-Curiel M, Sosa-Henríquez M, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013; 136:175-7. doi: 10.1016/j.jsmb.2012.10.013.
9. González-Molero I, Morcillo S , Valdés S, et al. Vitamin D deficiency in Spain: A population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65: 321-8. doi: 10.1038 / ejcn.2010.265.
10. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014; 6 (Supl 1):S5–10 doi: 10.4321/S1889-836X2014000500002
11. Rigueira García Al. Recomendaciones sobre suplementos de vitamina D y calcio para las personas adultas en España *Rev Esp Salud Pública* 2012; 86:461-82. doi: 10.4321/S1135-57272012000500002.
12. Spiro A, Buttriss, JL. Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr. Bull.* 2014; 39, 322–350. DOI: 10.1111/nbu.12108.
13. Petersen B, Wulf HC, Triguero-Mas M, et al. Sun and ski holidays improve vitamin D status, but are associated with high levels of DNA damage. *J Invest Dermatol.* 2014; 134:2806-2813. doi: 10.1038/jid.2014.223.
14. US Department of Health and Human Services. The Surgeon General's call to action to prevent skin cancer. <https://www.surgeongeneral.gov/library/calls/prevent-skin-cancer/> (2014).
15. Dawson-Hughes B1, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010; 21:1151-4. doi: 10.1007/s00198-010-1285-3.
16. Zheng JS, Imamura F, Sharp SJ, et al. Association of Plasma Vitamin D Metabolites With Incident Type 2 Diabetes: EPIC-InterAct Case-Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 1293-303. doi: 10.1210/jc.2018-01522.
17. Roizen JD, Long C, Casella A, et al. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res.* 2019; 34:1068-73. doi: 10.1002/jbmr.3686.
18. Aatsinki SM et al Fasting-induced transcription factors repress vitamin D bioactivation, a mechanism for vitamin D deficiency in diabetes. *Diabetes.* 2019; 68:918-931. doi: 10.2337/db18-1050.
19. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation?. *Osteoporos Int.* 2018; 29: 1697-1711. doi: 10.1007/s00198-018-4520-y.
20. Paschalis EP, Gamsjaeger S, Hassler N, et al. Vitamin D and calcium supplementation for three years in postmenopausal osteoporosis significantly alters bone mineral and organic matrix quality. *Bone.* 2017; 95:41-46. doi: 10.1016/j.bone.2016.11.002.
21. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D on bone density in community-dwelling older adults substudy of a randomized controlled trial *J Intern Med.* 2017; 282:452-460. doi: 10.1111/joim.12651.
22. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. *Osteoporos Int.* 2017; 28: 2023-2034. doi: 10.1007/s00198-017-4009-0.
23. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016; 27:367-76. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5.
24. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 239-44. doi: 10.1007/s00198-008-0650-y
25. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res J* 2012; 27:817–24. doi: 10.1002/jbmr.1496
26. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, et al. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012; 51:54–8 . doi: 10.1016/j.bone.2012.03.026.
27. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Vitamin D and Calcium addition during denosumab therapy over a period of four years significantly improves Lumbar Bone Mineral Density in Japanese osteoporosis patients. *Nutrients.* 2018, 27(10):3. pii: E272. doi: 10.3390/nu10030272.
28. Logan VF, Gray AR , Peddie MC, et al. Long-term vitamin D₃ supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25-hydroxyvitamin D status over the winter months. *Br J Nutr* 2013; 109:1082–8. doi: 10.1017/S0007114512002851.
29. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5387–91 . doi: 10.1210/jc.2004-0360
30. Tripkovic L, Wilson LR, Hart K, et al. Daily supplementation with 15 µg vitamin D2 compared with vitamin D₃ to increase wintertime 25-hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: a 12-wk randomized, placebo-controlled food-fortification trial. *Am J Clin Nutr* 2017; 106: 481–490. doi: 10.3945/ajcn.116.138693
31. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, et al. Vitamin D₃ and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164:205–208 . doi: 10.1016/j.jsmb.2016.01.014
32. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. *Bone* 2014; 59:14–9. PMID: 24516879.
33. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, et al. Oral supplementation with 25(OH)D 3 versus vitamin D 3 : Effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res* 2012; 27:160–169 . doi: 10.1002/jbmr.551.
34. Shieh A, Ma C, Chun RF, Witzel S, et al. Effects of Cholecalciferol vs Calcifediol on Total and Free 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102:1133-1140. doi: 10.1210/jc.2016-3919.

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

Siempre por delante

Colecalciferol

**Calcifediol,
la Vía Directa**



#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



FAES FARMA

HIDR122010421