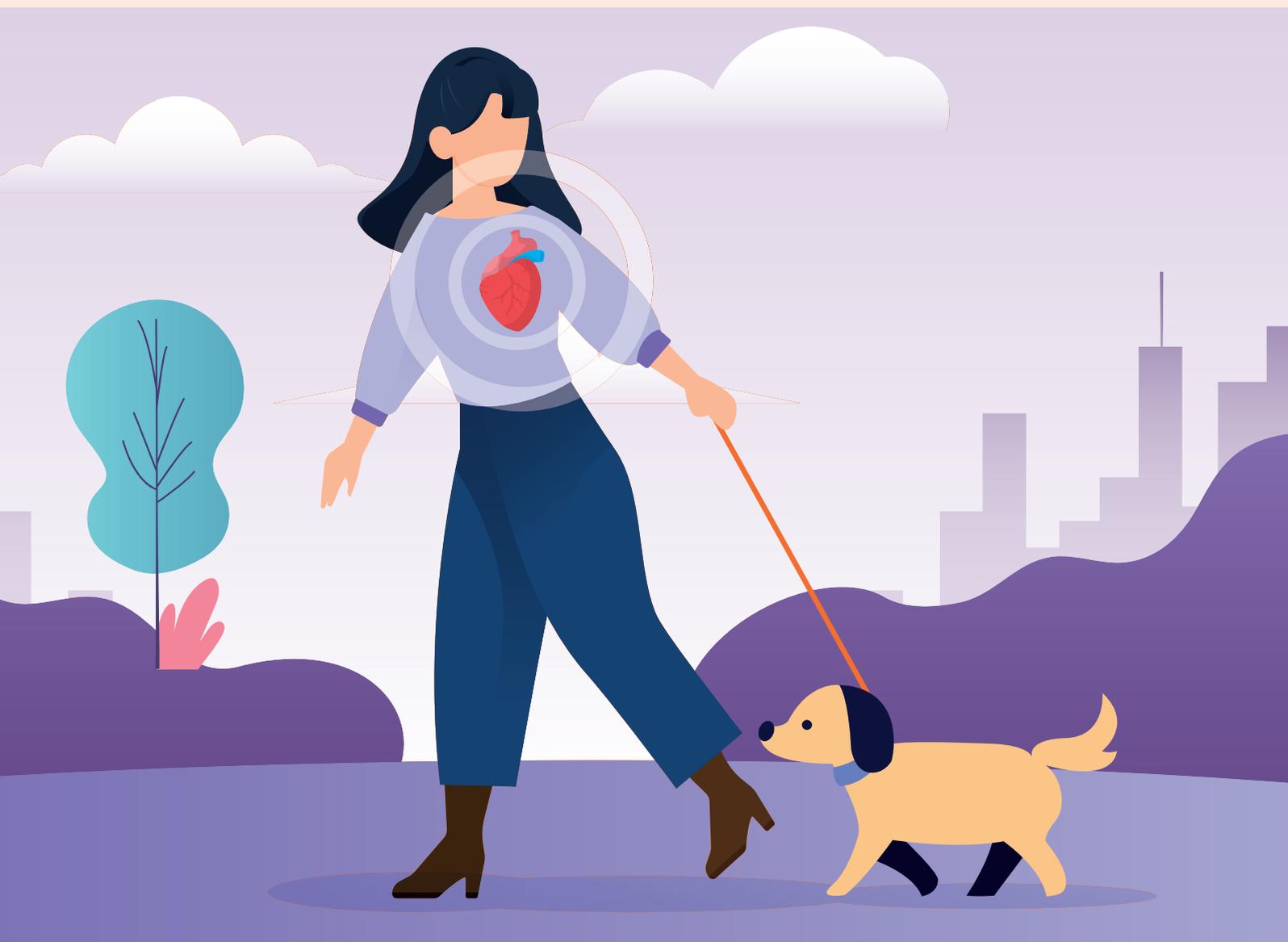


SITUACIONES CLÍNICAS

Déficit de Vitamina D



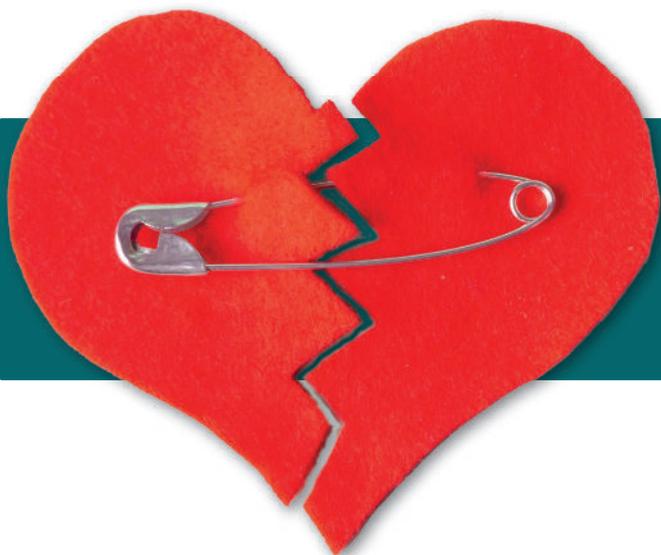
| Enfermedad cardiovascular |

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

Cardiólogo Clínico del Servicio de Cardiología y Unidad
Coronaria del Consorcio Hospital General de Valencia

SITUACIONES CLÍNICAS

Déficit de Vitamina D



| Enfermedad cardiovascular |

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

Cardiólogo Clínico del Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria del Consorcio Hospital General de Valencia

Vitamina D y salud cardiovascular

La deficiencia de vitamina D podría estar relacionada con distintas enfermedades cardiovasculares (ECV). Es conocido que la principal fuente de vitamina D en los seres humanos es la síntesis de la piel que depende de la exposición a la luz solar. Esta puede ser variable y depende de muchos factores como la pigmentación de la piel, la edad, latitud, la estación o la hora del día^{1,2}.

Por otro lado, hay muy pocas fuentes naturales de esta vitamina en los alimentos, por lo que la dieta no proporciona cantidades adecuadas para la mayoría de las personas^{3,4}. Por lo tanto, en muchas situaciones en las que la exposición a la luz solar es inadecuada, puede ser necesaria la suplementación con vitamina D^{2,3,5}, como es el caso del confinamiento de personas durante la actual pandemia de coronavirus 2019 (COVID-19). Una vez sintetizada la vitamina D, esta debe ser hidroxilada en el hígado y en el riñón.

La vitamina D, en su forma activa, juega un papel importante en el mantenimiento de la salud ósea, tiene muchos efectos extraesqueléticos y parece que podría jugar un papel importante en la salud cardiovascular (CV).

Hay muchos componentes relacionados con la vitamina D en el corazón y los vasos sanguíneos, y la deficiencia de vitamina D se ha relacionado con varias ECV.

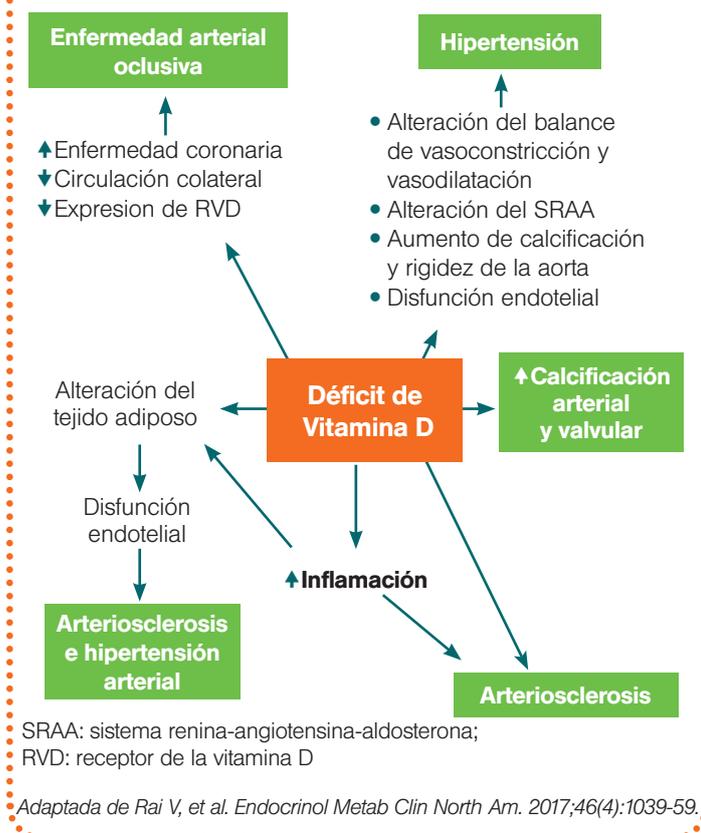
Los datos de los estudios observacionales sugieren que los bajos niveles de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) pueden afectar negativamente a la salud CV y, aunque no hay consenso sobre el nivel óptimo de esta hormona para prevención de las ECV, se consideran que los niveles séricos de 25(OH)D >30 ng/ml son óptimos⁶ para los efectos extraóseos. La vitamina D, con su acción sobre su receptor intracelular (RVD), tiene efectos pleiotrópicos CV al producir la inducción de la síntesis de proteínas en los cardiomiocitos y células endoteliales vasculares y regular el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la adiposidad, el gasto energético y la actividad celular pancreática⁷.

En los seres humanos se ha visto que la deficiencia de vitamina D puede estar relacionada con la disfunción vascular, la rigidez arterial y la hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) y que la falta de 25(OH)D conduce a un aumento de la masa del VI y a un aumento de los niveles de péptido natriurético auricular, junto con el desequilibrio de la homeostasis, las metaloproteasas cardíacas y los fibroblastos. A su vez, esto promueve la formación de una matriz extracelular fibrótica y conduce a la dilatación del VI y al acoplamiento electromecánico deteriorado⁷, así como inflamación de la grasa epicárdica y las paredes de los vasos, lo que aumenta la respuesta inflamatoria y promueve la aterosclerosis y la ECV⁸.

En consecuencia, la insuficiencia de vitamina D da lugar a un aumento de la rigidez arterial y la disfunción endotelial en los vasos sanguíneos, induciendo aterosclerosis con un papel importante en la regulación de la presión arterial, mientras que la deficiencia

FIGURA 1

Déficit de vitamina D y enfermedad cardiovascular



de vitamina D podría conducir a la proliferación de células del músculo liso vascular, disfunción de las células endoteliales y aumento de la inflamación⁷. (Figura 1). A continuación revisamos las evidencias CV que disponemos:

Deficiencia de vitamina D y ECV global

Los estudios observacionales han detectado una relación entre el déficit de vitamina D y la mortalidad y, por otro lado, según hallazgos de revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos controlados aleatorios, parece que la suplementación con vitamina D no ha demostrado una mejora en cuanto a la supervivencia, aunque tampoco se ha demostrado daño en su suplementación⁹.

Los estudios más recientes en población general como son el ViDA con suplementación mensual¹⁰ y el VITAL (ViTamin D y Omega-3 triAL)¹¹ que evaluó la prevención del cáncer y la ECV utilizando vitamina D₃ administrada a una dosis de 2000 UI/día y ácidos grasos omega-3 a 1 g/día en hombres ≥ 50 años y mujeres ≥ 55 años, tampoco han podido demostrar una menor incidencia de eventos cardiovasculares en comparación con el placebo.

Relación entre vitamina D y problemas CV específicos

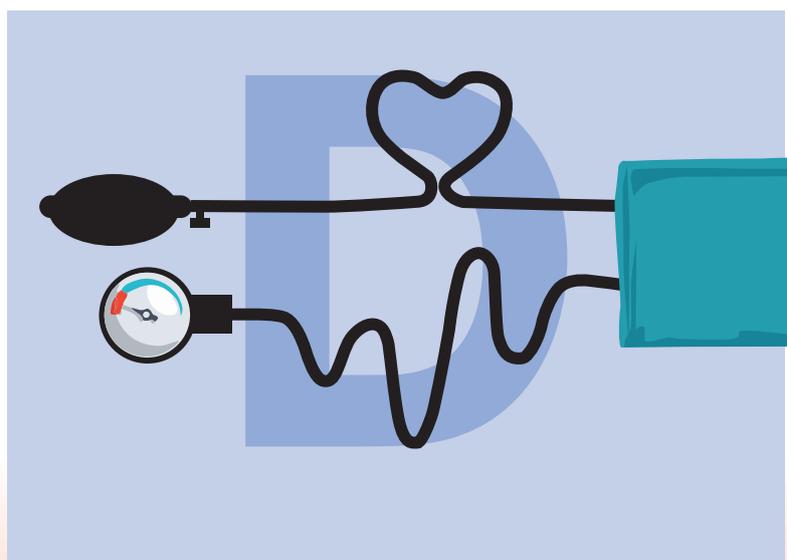
Hipertensión arterial

Se ha observado un marcado aumento en la expresión de renina y la producción de angiotensina II en ratones y humanos con RVD inactivado, activándose el SRAA, con la consecuente hipertrofia del VI y un mayor riesgo de ECV¹². Sin embargo, los resultados de estudios diseñados para evaluar el impacto de la ingesta de suplementos de vitamina D en la hipertensión arterial no han sido concluyentes, muy probablemente debido a diseños de estudios subóptimos con sesgos significativos. A pesar de estos resultados, se puede concluir que una deficiencia de vitamina D podría promover la activación sostenida del SRAA, aumentando la angiotensina con las consecuencias del endurecimiento arterial, la disfunción endotelial y el desarrollo de hipertensión arterial^{12,13}.

En un ensayo doble ciego controlado con placebo se evaluó si 12 semanas de suplementos diarios de colecalciferol (800 UI/día) podrían servir para reducir la presión arterial, la frecuencia cardíaca y otros marcadores de riesgo de ECV en participantes sanos. Los resultados indicaron que la vitamina D no mejoró los marcadores de riesgo de ECV, aunque sí mejoró los niveles séricos de 25(OH)D¹⁴.

Disfunción endotelial

Algunos estudios han sugerido que la vitamina D y el RVD podrían desempeñar un papel clave en la regulación de la síntesis de óxido nítrico (NO), en el aumento del estrés oxidativo y en una menor capacidad antioxidante y, por tanto, en la regulación de la función endotelial. Sin embargo, todavía no hay pruebas suficientes de que la suplementación con vitamina D pueda mejorar dicha alteración en los seres humanos¹⁵.



Cardiopatía isquémica

Hay amplia evidencia de que los pacientes con concentraciones reducidas de vitamina D tienen un riesgo elevado de presentar infarto o revascularización coronaria¹⁶.

En un estudio transversal se observó que la inmensa mayoría de los pacientes sometidos a angiografía coronaria tenían hipovitaminosis D. Además, la deficiencia de vitamina D estaba significativamente asociada con la prevalencia y extensión de las lesiones multivaso, especialmente para los pacientes con niveles séricos de 25(OH)D <10 ng/ml¹⁷. También se ha informado de una fuerte correlación entre la deficiencia de vitamina D y la cardiopatía coronaria y la gravedad de la enfermedad coronaria (EC). Además, cuando se comparó el riesgo de EC entre individuos con hipovitaminosis grave (<10 ng/ml) y aquellos con un estado normal de vitamina D, la *odds ratio* ajustada fue de 1,19 (intervalo de confianza al 95%: 1,04–1,37)¹⁷. En un estudio se administró calcitriol (0,5 µg/día) durante 6 meses en pacientes con EC estable observándose mejoras en la puntuación SYNTAX y las variables cardiometabólicas, y se observó una reducción significativa en la EC¹⁸.

Insuficiencia cardíaca (IC)

Los resultados de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES III) han revelado una prevalencia creciente de IC en pacientes con niveles séricos más bajos de vitamina D. Estos autores explican que la terapia con vitamina D mejora la sensibilidad tisular a la angiotensina II de manera similar a las acciones de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina en sujetos obesos e hipertensos, por lo que la actividad de la

renina podría ser regulada y secundariamente se produciría una mejora de la IC^{19,20}.

Schleithoff *et al.*²¹ evaluaron los efectos de la vitamina D en la tasa de supervivencia y varias variables bioquímicas en pacientes con IC. Sus hallazgos indicaron que la vitamina D₃ podría ser útil como nuevo agente antiinflamatorio y sugirieron la participación de un eje alterado de vitamina D-hormona paratiroidea en la progresión de la IC. El ensayo EVITA²² con un seguimiento de 3 años y 400 pacientes con IC a los que se les administró vitamina D₃ a una dosis de 4000 UI/día, mostró una mortalidad similar, mientras que curiosamente la necesidad de un marcapasos fue mayor en los pacientes asignados a recibir vitamina D, probablemente una asociación sin plausibilidad biológica. Sin embargo, en otro estudio los pacientes con IC recibieron una terapia médica óptima y colecalciferol a una dosis de 4000 UI/día durante 1 año, registrándose mejoras significativas en las dimensiones del VI y la fracción de eyección del VI²³.

Conclusión

Es más que probable la asociación entre la deficiencia sérica de 25(OH)D y una mayor incidencia de ECV y su mortalidad relacionada, sin embargo, todavía se desconoce su relevancia y si la suplementación con vitamina D podría ser beneficiosa. No obstante, como no hay evidencia de que los suplementos de vitamina D causen daño CV, no se debería impedir su uso para otras indicaciones.

Bibliografía

- Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995;61:638e45.
- Terushkin V, et al. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62.
- Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911e30.
- Charoengam N, et al. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: what we should know. *J Clin Orthop Trauma.* 2019;10:1082e93.
- Pludowski P, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:125e35.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18e28.
- Rai V, Agrawal DK. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1039–59.
- Chen S, et al. Vitamin D deficiency accelerates coronary artery disease progression in swine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:1651e9.
- De la Guía-Galipienso F, et al. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2946–57.
- Scragg R, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2:608e16.
- Manson JAE, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019;380:33e44.
- Al-Ishaq RK, et al. Health implication of vitamin D on the cardiovascular and the renal system. *Arch Physiol Biochem.* 2019;1e15.
- Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2014;114:379e93.
- Seibert E, et al. Vitamin D3 supplementation does not modify cardiovascular risk profile of adults with inadequate vitamin D status. *Eur J Nutr.* 2017;56:621e34.
- Kim DH, et al. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients* 2020;12.
- Giovannucci E, et al. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008;168:1174e8.
- Verdoia M, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2014;44:634e42.
- Wu Z, et al. Effects of Vitamin D supplementation as an adjuvant therapy in coronary artery disease patients. *Scand Cardiovasc J.* 2016;50:9e16.
- Kim DH, et al. Prevalence of hypo-vitaminosis D in cardiovascular diseases (from the national health and nutrition examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol.* 2008;102:1540–4.
- Li YC, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110:229–38.
- Schleithoff SS, et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:754e9.
- Zittermann A, et al. Effect of Vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU Vitamin D daily. *Eur Heart J.* 2017;38:2279e86.
- Witte KK, et al. Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: the VINDICATE study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2593e603.

Referencias: 1. Casado E, Quesada JM, Naves M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. Rev Osteoporos Metab. 2. Ficha técnica HIDROFEROL® 0,266mg cápsulas blandas. 3. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. Arch Intern Med. 2008;168(11):1174-1180. 4. Dobnig H, Pilz S, Schirrnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. Arch Intern Med. 2008;168(12):1340-1349.

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. Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 22 mg de sorbitol (E-420) y 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. 3. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja que contiene un líquido claro, de baja viscosidad y libre de partículas. 4. **DATOS CLÍNICOS.** 4.1 **Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la deficiencia de vitamina D (niveles séricos de 25(OH)D <25 nmol/l) en adultos. Prevención de la deficiencia de vitamina D en adultos con riesgos identificados, tales como pacientes con síndrome de malabsorción, enfermedad renal crónica-enfermedad mineral ósea (ERC-EMO) u otros riesgos identificados. Osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D o con riesgo de deficiencia de vitamina D; • Como adyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis. • Como coadyuvante para la prevención específica de la osteoporosis/osteopenia inducida por el tratamiento con medicamentos que contienen 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 por el prescriptor teniendo en cuenta los niveles plasmáticos de 25(OH)D, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas está recomendado cuando se prefiere una administración espaciada en el tiempo. El tratamiento de la deficiencia de vitamina D y la prevención de la deficiencia de vitamina D en pacientes con riesgos identificados: una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. Como coadyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis o para la prevención específica de la osteoporosis inducida por el tratamiento con medicamentos corticosteroides: una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. En algunos pacientes pueden ser necesarias dosis más altas tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia. En esos casos, la dosis máxima administrada no debe exceder de una cápsula por semana. Una vez que los niveles séricos de 25(OH)D se establezcan dentro del rango deseado, se deberá interrumpir el tratamiento o reducir la frecuencia de administración. Deben vigilarse las concentraciones séricas de 25(OH)D, generalmente al cabo de 3 ó 4 meses desde el inicio del tratamiento. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no es para uso diario. La potencia de este medicamento a veces se expresa en unidades internacionales. Estas unidades no son intercambiables con las unidades utilizadas para expresar la potencia de los medicamentos con colecalciferol (vitamina D) (ver sección 4.4). **Población pediátrica.** No se ha establecido la eficacia y la seguridad de Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas en la población pediátrica. No se recomienda el uso de este producto en niños. **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) o hipercalcia. -Litiasis cálcica. -Hipervitaminosis D. 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** -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)D, 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)D y de calcio. -**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-hidroxisilasa 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. -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. **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 22 mg de sorbitol en cada cápsula. 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. Las unidades internacionales (UI) no deben usarse para determinar la dosis de calcifediol ya que esto podría dar lugar a una sobredosis. En su lugar, se debe seguir la recomendación posológica de la sección 4.2. 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 antianginoso, 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. Fertilidad No hay datos sobre el efecto del calcifediol en la fertilidad. 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 ($\geq 1/1000$ 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 sobredosis. 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, hipotensión (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, hipercalcemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipervitaminosis, 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 los niveles séricos de 25(OH)D superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. Tratamiento: El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. 5. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** 5.1 **Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. Mecanismo de acción La vitamina D tiene dos formas principales: D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalciferol). La vitamina D3 se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D3 debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxisilasa; la conversión a 1,25-dihidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-dihidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos destinatarios (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) 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 paratiroideas: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. Eficacia y seguridad clínica La eficacia y seguridad de Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas se ha evaluado en un estudio aleatorio y doble ciego en mujeres posmenopáusicas con deficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D < 25 nmol/l). 303 sujetos fueron aleatorizados, de los cuales 298 constituyeron la población por intención de tratar. Las pacientes fueron tratadas con calcifediol 0,266 mg/mes o colecalciferol a la dosis recomendada en guías terapéutica (25.000 UI/mes). Después de 1 mes, el 13,5% de las pacientes tratadas con calcifediol alcanzaron niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l) y el 59,1% alcanzó niveles superiores a 20 ng/ml (50 nmol/l). Después de 4 meses, el 35% de las pacientes tratadas con calcifediol alcanzaron niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l) y el 81% alcanzó niveles superiores a 20 ng/ml (50 nmol/l). El aumento medio (SD) de las concentraciones de 25(OH)D con respecto a los niveles de referencia fue de 9,7 (6,7) ng/ml (24,3 (16,8) nmol/l) al cabo de un mes y de 14,9 (8,1) ng/ml (37,3 (20,3) nmol/l) al cabo de cuatro meses de tratamiento. Los niveles más altos de 25(OH)D se alcanzaron después de 4 meses de tratamiento con calcifediol y permanecieron estables a largo plazo, 12 meses, lo que indica que no existe un efecto acumulativo. El calcifediol es seguro y bien tolerado. 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** Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos a exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. 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 anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerol Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). 6.2 Incompatibilidades. No procede. 6.3 Período de validez. 4 años. 6.4 Precauciones especiales de conservación. No requiere condiciones especiales de conservación. No refrigerar. 6.5. Naturaleza y contenido del envase. Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas 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 FARMAS 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. Fecha de la última renovación: 5 agosto 2020. 10. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2021. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/> **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

Siempre por delante

40 años
DE EXPERIENCIA.
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO
DE LA HIPOVITAMINOSIS D.

Calcifediol, la
Vía Directa

RECOMENDADO
POR LA
SEIOMM¹‡

Prevención y tratamiento* del déficit de vitamina D.²



Niveles bajos de 25-hidroxi vitamina D podrían asociarse con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares.^{3,4}

Acceda a la biblioteca de recursos formativos sobre hormona D que Faes Farma pone a su disposición en este QR.

www.bibliotecahd.com



 FAES FARMA