SITUACIONES CLÍNICAS

Déficit de Vitamina D

Factores de riesgo y enfermedades asociadas a hipovitaminosis D

Pedro Mezquita Raya

Especialista en Endocrinología y Nutrición.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Univ.Torrecárdenas. Almería

Alejandra de Torres Sánchez

Grado en Enfermería.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Univ.Torrecárdenas. Almería

FAES FARMA

Factores de riesgo y enfermedades asociadas a hipovitaminosis D

Pedro Mezquita Raya

Alejandra de Torres Sánchez

Vitamina D: definición, fuentes y metabolismo

El origen, transporte, metabolismo y las acciones de la vitamina D ponen de manifiesto que no es una «vitamina». Se trata de un sistema hormonal, similar al de otras hormonas esteroideas, que actúa en diversas células del organismo mediante un preciso y complejo sistema de regulación[1].

El principal aporte de vitamina D es la síntesis cutánea, el restante se obtiene mediante su ingesta[2]. Su activación requiere de dos pasos fundamentales, la 25-hidroxilación hepática, que forma la 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), y la 1α-hidroxilación renal, que genera la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]2D), el metabolito activo de este sistema hormonal[3].

Diversos estudios muestran relación entre la hipovitaminosis D y una amplia variedad de enfermedades esqueléticas y extraesqueléticas. En las últimas décadas aumentó el interés en las acciones extraóseas, evidenciadas en estudios que la asocian con enfermedades autoinmunes, infecciosas (p.ej.: COVID-19), neurodegenerativas, cardio-reno-vasculares, neoplásicas, cutáneas, mentales o metabólicas (p.ej.: diabetes *mellitus*)[4,5].

Para evitar la hipovitaminosis D es fundamental eludir o corregir, en la medida de lo posible, los factores de riesgo que podrían producirla, e identificar las enfermedades asociadas que interfieren en las acciones del sistema hormonal de la vitamina D.

Principales factores de riesgo asociados a hipovitaminosis D

1. Escasa exposición solar

En población general, del 80 al 90 % de la vitamina D se produce en la piel por acción de la radiación solar ultravioleta B (RUVB).

Las principales guías y consensos recomiendan una exposición solar diaria adecuada, aunque es complicado definir la duración y el área corporal que debería recibirla. Depende de diversos factores variables, del sujeto y externos[3,6] (Tabla 1).

TABLA 1
Factores limitantes de la exposición solar y la síntesis cutánea de la vitamina D[3,6]

Factores dependientes del sujeto	**Pigmentación cutánea**	• Fototipo • Raza
	Edad	• Disminución de la síntesis cutánea en edad avanzada
	Medidas de fotoprotección	• Ropa muy cobertora (prácticas culturales o hábitos religiosos) • Planificación de actividades en horas de menor radiación
Factores externos		• Estación anual • Hora del día • Latitud geográfica

Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud incluyó la RUVB como un carcinógeno humano[7], lo que genera la paradoja de que la misma radiación necesaria para el funcionamiento del sistema hormonal D es responsable de carcinogénesis y envejecimiento cutáneo.

En esta línea, la reciente publicación de la *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral* (SEIOMM) nos brinda una solución que pondera ambos sentidos:

- Recomienda en población caucásica una exposición solar diaria de 15 minutos en cara y brazos entre los meses de marzo y octubre, con factor de protección entre 15 y 30, según la latitud y la intensidad de la radiación.
- En población anciana y en pacientes con osteoporosis, la exposición solar diaria recomendada sería de 30 minutos, siempre que no existan contraindicaciones[6].

2. Ingesta deficiente

En población general, entre el 10–20 % de la vitamina D se obtiene mediante su aporte dietético. Desde hace décadas, la cantidad necesaria de vitamina D proveniente de la alimentación continúa siendo motivo de polémica y debate. Posiblemente se deba a que las indicaciones de organismos y sociedades médicas se realizaron para personas o grupos con distintas necesidades: población general, situaciones especiales (edad avanzada, gestación, lactancia…) y pacientes con enfermedades que conllevan requerimientos muy superiores a los sujetos sanos[3,6].

Sin embargo, a pesar de la amplia difusión de estas recomendaciones, el conjunto de la evidencia muestra que la ingesta de vitamina D continúa siendo insuficiente. En esta línea, las **conclusiones del proyecto ODIN1** *(Food-based solutions for Optimal vitamin D Nutrition and health through the life cycle)*[8], un programa de la Comisión Europea sobre la vitamina D y la salud en el que se evaluó, entre otros factores, su nivel de ingesta, consideraron que **la hipovitaminosis D cumplía los criterios para considerarla una pandemia evidente en toda Europa**[9].

Enfermedades y/o factores de riesgo asociados a hipovitaminosis D

La hipovitaminosis D se asocia a osteoporosis, fracturas por fragilidad, enfermedad de Paget y a otras enfermedades en las que se agrava su potencial negativo para la salud. Según el mecanismo que alteren del estado de la vitamina D del paciente las clasificaremos en[3,4,6,10,11]:

1. Descenso de la biodisponibilidad

- **Edad avanzada:** disminución de la síntesis cutánea y absorción intestinal.
- **Exposición solar insuficiente.**
- **Desnutrición.**
- **Malabsorción intestinal:** fibrosis quística, enfermedad celíaca, enfermedad de Whipple, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, enteritis postradioterapia, gastrectomía, cirugía bariátrica, cirrosis biliar primaria, colostasis crónica.
- **Obesidad:** la grasa corporal «secuestra» una parte significativa de la vitamina D, aun mayor en el exceso de peso abdominal.
- **Tratamiento con colestiramina:** es una resina de intercambio de iones, utilizada como terapia hipolipemiante, que disminuye la absorción de vitaminas liposolubles, incluida la vitamina D[11].

2. Descenso de la 25-hidroxilación

En la insuficiencia hepática se produce un descenso de la 25-hidroxilación de la vitamina D, paralelo al grado de alteración de su función.

3. Alteración de la 1α-hidroxilación renal

- **Hiperparatiroidismo primario:** el incremento de los niveles de hormona paratiroidea induce una mayor conversión de 25(OH)D a 1,25(OH)2D.
- **Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo:** el descenso de los niveles de hormona paratiroidea produce una menor conversión de 25(OH)D a 1,25(OH)2D.
- **Enfermedad renal crónica:** la hiperfosfatemia originada suprime la acción de la 1α-hidroxilasa renal.
- **Osteomalacia tumoral:** es un síndrome paraneoplásico que se caracteriza por disminución en la reabsorción de fosfato a nivel tubular, hipofosfatemia marcada y niveles bajos o inapropiadamente normales de 1,25(OH)2D, que deberían encontrarse altos como respuesta compensadora a la hipofosfatemia.
- **Trastornos hereditarios:** diversas formas de raquitismo (hipocalcémico dependiente de vitamina D tipo 1, hipofosfatémico autosómico dominante y hipofosfatémico ligado al cromosoma X) alteran su acción y, por tanto, disminuyen la síntesis y función de la 1,25(OH)2D.

4. Aumento del catabolismo de la vitamina D

Se produce en el hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo, las enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, coccidiomicosis, beriliosis), algunos tipos de linfoma y el uso de varios fármacos (por ejemplo: anticonvulsivantes, glucocorticoides, antirretrovirales frente al virus de la inmunodeficiencia humana, antifúngicos, rifampicina).

5. Alteraciones de la proteína transportadora de la vitamina D

Esta proteína se une a todos los metabolitos de la vitamina D, aproximadamente el 90 % circula unida a ella. El 10 % restante se une a la albúmina o queda en una pequeña fracción en forma libre, menor al 0,1 %. En el síndrome nefrótico se produce un aumento de la permeabilidad de la pared capilar de los glomérulos renales que conlleva la pérdida urinaria de proteínas, también de esta proteína transportadora, lo que resulta en una pérdida significativa de vitamina D.

6. Alteración de la respuesta a la vitamina D

Ocurre en el raquitismo resistente a la vitamina D (raquitismo dependiente de la vitamina D tipo II) y el raquitismo dependiente de vitamina D tipo III.

Hipovitaminosis D

La exposición solar no debe considerarse como fuente principal de vitamina D, ya que la RUVB es un carcinógeno para la piel, por tanto, es lógico limitarla y complementarla con una ingesta dietética suficiente. Sin embargo, **frecuentemente, ambas fuentes naturales de vitamina D resultan insuficientes, especialmente en poblaciones con factores y/o enfermedades de riesgo, por lo que suele ser necesario recurrir a la suplementación farmacológica**.

Actualmente, en España utilizamos como tratamiento colecalciferol (vitamina D_3) y calcifediol o calcidiol (25-hidroxivitamina D_3)[6] (Tabla 2). Frente a colecalciferol, calcifediol es más hidrofílico, la tasa de absorción intestinal es mayor, el comienzo de acción es más precoz, la potencia en el incremento de la concentración sérica de 25(OH)D es superior y consigue una curva dosis-respuesta lineal e independientemente de los niveles de 25(OH)D séricos basales[12-15].

Por tanto, en determinados grupos de pacientes, los que presenten mayores requerimientos de vitamina D (por ejemplo: síndromes malabsortivos, obesidad o interferencia en la síntesis de 25[OH]D) puede ser preferible el tratamiento con calcifediol[6].

TABLA 2
Recomendaciones de suplementación farmacológica en hipovitaminosis D[6]

Población (niveles deseables de 25-hidroxivitamina D)	Niveles de 25-hidroxivitamina D	Opciones de tratamiento
Población general (>25 ng/ml)	Deficiencia severa <10 ng/ml	Calcifediol: 266 µg/semana/5 semanas
		Colecalciferol: 50.000 UI/semana/4–6 semanas
	Insuficiencia 10–25 ng/ml	Colecalciferol: 25.000 UI/mes u 800 UI/día
		Calcifediol: 266 µg/mes
Osteoporosis y otras poblaciones de riesgo de déficit de vitamina D (>30 ng/ml)	Deficiencia severa <10 ng/ml	Calcifediol: 266 µg/semana/5 semanas
		Colecalciferol: 50.000 UI/semana/6–8 semanas
	Insuficiencia 10–30 ng/ml	Colecalciferol: 50.000 UI/mes o 1.000–2.000 UI/día
		Calcifediol: 266 µg/3–4 semanas

Calcifediol: equivalencia según ficha técnica 266 µg = 16.000 UI, no se puede establecer esta equivalencia siendo preferible utilizar µg;
UI: unidades internacionales; *: posteriormente continuar con la pauta de insuficiencia.

Bibliografía

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. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357:266-281.
3. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;64(S1):7-14.
4. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D. Endocr Rev. 2019;40(4):1109-1151.
5. Zmijewski MA. Vitamin D and Human Health. Int J Mol Sci. 2019;3;20(1):145.
6. 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 Miner. 2021;13(2):84-97.
7. Ultraviolet (UV) radiation. https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ultraviolet-(uv)-radiation. Acceso: 02 de abril de 2022.
8. Final Report Summary - ODIN (Food-based solutions for Optimal vitamin D Nutrition and health through the life cycle). https://cordis.europa.eu/project/id/613977/reporting/es. Acceso: 02 de abril de 2022.
9. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutr. 2016;103:1033-1044.
10. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. J Clin Orthop Trauma. 2019;10(6):1082-1093.
11. Heaton KW, Lever JV, Barnard D. Osteomalacia associated to cholestyramine therapy for postiliectomy diarrhea. Gastroenterology 1972;62:642-646.
12. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation?. Osteoporos Int. 2018;29(9):1697-1711.
13. Graeff-Armas LA, Bendik I, Kunz I, Schoop R, Hull S, Beck M. Supplemental 25-hydroxycholecalciferol is more effective than cholecalciferol in raising serum 25-hydroxyvitamin d concentrations in older adults. J Nutr. 2020;150(1):73-81.
14. Pérez-Castrillón JL, Dueñas-Laita A, Brandi ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. J Bone Miner Res. 2021;36(10):1967-1978.
15. Okoye C, Calsolaro V, Niccolai F, et al. A randomized, open-label study to assess efficacy of weekly assumption of cholecalciferol versus calcifediol in older patients with hypovitaminosis D. Geriatrics (Basel). 2022;7(1):13.

CMC. Queda rigurosamente prohibida, sin previa autorización por escrito de los editores, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento. Depósito Legal: M-14401-2022
Publicación financiada por FAES FARMA

¥**SEIOMM:** Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral.

*Tratamiento de la deficiencia de vitamina D en adultos y prevención de la deficiencia de vitamina D en adultos con riesgos identificados.

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 Miner. 2021; 13 (2): 84-97 **2.** Ficha técnica HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas. **3.** Naves D az M, et al. Recomendaciones conjuntas sobre el manejo del paciente con osteoporosis y/o fracturas por fragilidad durante y después de la pandemia por COVID-19 de la SEIOMM, SEFRAOS, SER, SEMI, SEGG, SEMG, SEMERGEN y SEEN. Rev Osteoporos Metab Miner. 2021 Epub ahead of print.

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 estabilicen 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 colecalcifediol (vitamina D) (ser 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.* 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) o hipercalciuria. -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-hidroxilasa va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. -Cálculos renales: Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. -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 cardiacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardiacas.-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. 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 (≥ 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 (≥1/10.000 a < 1/1.000), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. Trastornos cardiacos: En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardiacas. 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 calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. Trastornos renales y urinarios: Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la líbido. 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, hipercalciuria, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonía (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardiacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25(OH)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 cardiaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. Mecanismo de acción La vitamina D tiene dos formas principales: D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalciferol). La vitamina D3 se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D3 debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroides (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos destinatarios (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroides) por unión a proteínas específicas del plasma. Efectos farmacodinámicos La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroides: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. 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 < 50 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 periodos 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 prelínicos 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 supravalvular, 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 Periodo 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 FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia) **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5 agosto 2015. 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.

Prevención y tratamiento* del déficit de vitamina D.[2]

Se recomienda prescribir calcifediol, si el paciente tiene déficit de 25-hidroxivitamina D, por los efectos beneficiosos en su patología ósea y por el posible efecto en la evolución de la infección por COVID-19.[3]

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

HIDR052240004922