



INTOXICACIÓN CON VITAMINA D: DOSIS, PRESENTACIÓN CLÍNICA Y ABORDAJE TERAPÉUTICO.

Dra. Camila Ramos, Dra. Carolina Amigo, Br. Stefano Fabbiani, Dra. Stephanie Viroga, Dra. Noelia Speranza.

Centro de Información de Medicamentos, Departamento de Farmacología y Terapéutica.

Prof. Dr. Gustavo Giachetto.

Clínica Pediátrica C, Facultad de Medicina, UdelaR.

La suplementación con vitamina D en niños a las dosis adecuadas y supervisada por el médico tratante es fundamental para prevenir el desarrollo de raquitismo.

La vitamina D es una vitamina altamente liposoluble que puede presentarse como vitamina D₂ o ergocalciferol, o como vitamina D₃ o colecalciferol. Ambas se producen a partir de precursores por radiación ultravioleta de la luz solar. El ergocalciferol se produce en las plantas y por el ser humano es absorbida a partir de los alimentos, mientras que el colecalciferol, la forma de origen animal de la vitamina D, es sintetizada en la piel a partir del precursor 7-deshidrocolesterol. El colecalciferol no es biológicamente activo, debiendo hidroxilarse en dos oportunidades, la primera a nivel hepático con producción de 25-hidroxicolecalciferol (25-(OH)D₃), y posteriormente a nivel renal, dando lugar al metabolito activo, 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-(OH)D₃), más conocido como calcitriol. El alfacalcidol, o 1 α -hidroxicolecalciferol, es un metabolito sintético de la vitamina D, que requiere hidroxilación hepática pero no la acción de la hormona paratiroidea ni del riñón, y por lo tanto puede ser utilizado en pacientes con hipoparatiroidismo o enfermedad renal grave. La fracción de vitamina D que se mide en el organismo es la 25-(OH)D₃, siendo su concentración plasmática deseable por encima de 20-30 ng/ml.

La principal función de la vitamina D es mantener la homeostasia del calcio y el fósforo favoreciendo la mineralización ósea. Para esto estimula la absorción intestinal de calcio, la incorporación de calcio en el osteoide y la liberación de calcio del tejido óseo. En el intestino delgado, promueve la captación de calcio y estimula el transporte activo y pasivo de fosfato. A nivel renal, inhibe la excreción de calcio y fosfato al favorecer la reabsorción tubular. Inhibe la producción de hormona paratiroidea (PTH) en la glándulas paratiroides, directamente y por aumento en la absorción de calcio.

El déficit de vitamina D se asocia a raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. Estas patologías se caracterizan por déficit en la mineralización ósea, lo cual aumenta la predisposición a fracturas. Además, el déficit de fosfato puede producir síntomas miopáticos, con debilidad muscular proximal. Los niños raquíticos pueden presentar deformidades óseas (genu valgo o varo, deformidades craneales y costales), alteraciones dentarias y retraso de

crecimiento. La gravedad de estas manifestaciones hace que sea imprescindible identificar las poblaciones susceptibles de presentar déficit de vitamina D y realizar un aporte suplementario adecuado.

Las indicaciones aprobadas por la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) para la vitamina D son la prevención y el tratamiento del raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos, la prevención del raquitismo en niños prematuros, la prevención de la deficiencia de vitamina D en niños y adultos con riesgo identificado, y la prevención de la deficiencia de vitamina D en niños y adultos con malabsorción.

Las pautas de Atención Pediátrica del Ministerio de Salud - Normas Nacionales de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención publicadas en 2014 - recomiendan administrar vitamina D en dosis de 400 UI a todos los niños durante el primer año de vida y continuar con suplementos de vitamina D hasta los 2 años en niños nacidos en los meses de invierno, prematuros, quienes tuvieron retardo del crecimiento intrauterino, gemelares y aquellos de raza negra, o cuando existen enfermedades que comprometan la absorción de nutrientes (por ejemplo fibrosis quística y colestasis). También independientemente de la edad, si el niño recibe antiepilépticos, corticoides en forma crónica, tiene obesidad mórbida o afecciones cutáneas que impiden tomar sol o no se expone al sol por diversas razones. Luego de los dos años, la fuente de vitamina D se obtiene por exposición solar con los cuidados dermatológicos necesarios.

La vitamina D y sus metabolitos se absorben en el intestino delgado. Esta absorción disminuye con la edad y en caso de patologías intestinales o biliares. En el plasma se une a la globulina alfa. La semivida de la 25-(OH)D3 es de 2-3 semanas y la del 1,25(OH)D3 es de 5-8 horas, pero debido a su carácter liposoluble, se almacena en el hígado y el tejido adiposo, desde donde es lentamente liberada, lo que prolonga los efectos. La vida media en el tejido adiposo puede ser hasta 8 semanas. En casos de hipercalcemia las concentraciones pueden permanecer altas por varios meses.

En Uruguay, se encuentra disponible para administración vía oral presentaciones de alfalcidol (cápsulas 0,25 µg; marca comercial Alfalcidol), calcitriol (cápsulas de 0,25 µg; marcas comerciales Rocantrol®, Vitadia®) y colecalciferol en comprimidos y soluciones (Tabla 1).

Tabla 1. Presentaciones farmacéuticas de colecalciferol registradas por el MSP en Uruguay

Laboratorio	Presentación	Concentración	Nombre comercial
Good Natural - Natural Life	comprimidos	400 UI/comp	Vitamina D3 400 UI®
Spefar	comprimidos	800 UI/comp	Mulsi D3 800®
Spefar	comprimidos	2.000 UI/comp	Mulsi D3 2000®
Spefar	comprimidos	5.000 UI/comp	Mulsi D3 5000®
Celsius	comprimidos	1.000 UI/comp	Viosterol 1000®
Celsius	comprimidos	5.000 UI/comp	Viosterol 5000®

Gador	comprimidos	800 UI/comp	Detres®
Gador	comprimidos	2000 UI/comp	Detres 2000®
Gador	comprimidos	5000 UI/comp	Detres 5000®
Dispert	Solución (Gotas)	1.600 UI/ml (32 gotas/ml)	D3 Vitex
Spefar	Solución (Gotas)	1.600 UI/ml (32 gotas/ml)	Mulsi D3®
Celsius	Solución (Gotas)	1.600 UI/ml (32 gotas/ml)	Viosterol®
Celsius	Emulsión (Gotas)	5.600 UI/ml (28 gotas/ml)	Viosterol forte®
Sanofi	Solución (Gotas)	5.600 UI/ml (28 gotas/ml)	Nuctis D®
Brandt	Solución	50.000 UI/ml	Tresvit D®
Spefar	Emulsión	60.000 UI/ml	Mulsiferol®

El exceso de vitamina D provoca hipercalcemia, que puede afectar gravemente a los tejidos blandos y a los riñones. Los lactantes y niños pequeños son más susceptibles a las intoxicaciones, aunque el límite de toxicidad para esta población puede ser variable. Clásicamente se establece en 1.000 UI diarias para menores de 1 año y 2.000 UI diarias para niños más grandes. Según la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos la intoxicación se define por concentraciones séricas mayores a 150 ng/mL (375 nmol/L) Debido a que el colecalciferol es un profármaco, la susceptibilidad de intoxicación puede variar de acuerdo a la dotación genética que define el grado de hidroxilación de cada individuo.

Los síntomas de hipercalcemia son variados y en ocasiones poco específicos. Pueden incluir anorexia, sed, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, debilidad muscular, fatiga, trastornos mentales, polidipsia, poliuria, dolores óseos, nefrocalcinosis, cálculos renales y, en casos graves, arritmias cardíacas. Una hipercalcemia extrema puede tener como consecuencia el coma y la muerte. Los niveles persistentemente elevados de calcio pueden provocar lesiones renales irreversibles y calcificación de tejidos blandos. La sobredosificación crónica en niños, además, puede producir retardo mental y retardo del crecimiento. La hipertensión arterial es un efecto tóxico raro pero puede permanecer enmascarado por largo tiempo antes de presentar efectos en órganos diana. La administración crónica de vitamina D (semanas a meses) de 2.000 a 4.000 UI en niños y 20.000 a 60.000 UI en adultos, produce síntomas de hipercalcemia.

Una revisión publicada en 2014 sobre el riesgo de toxicidad por vitamina D en niños que reciben suplementación de esta vitamina refiere que las intoxicaciones por esta vitamina son raras, aunque su incidencia es incierta por falta de estudios sistematizados. Las mismas pueden estar vinculadas a errores en suplementación de alimentos (aceite, leche, fórmulas infantiles, etc), ingesta accidental u ocasional de altas dosis, prescripción de dosis excesivas, errores en dispensación con preparados de dosis mayores, mala interpretación de los padres sobre las dosis prescritas. La falta de estandarización en las dosis contenidas en los preparados de vitamina D podría vincularse a dificultades en el manejo de esta vitamina. En

niños asintomáticos con intoxicación por vitamina D se sugiere el control estricto de los síntomas así como la determinación de la concentración de 25-(OH)D3 y calcio hasta que sus niveles desciendan; y en los que presentan síntomas y/o signos realizar tratamiento sintomático.

El tratamiento de intoxicación por vitamina D está guiado por las manifestaciones clínicas y la severidad de la hipercalcemia. El tratamiento de la hipercalcemia consiste en interrumpir el tratamiento con vitamina D y realizar rehidratación. También si está presente, se debe interrumpir el tratamiento con diuréticos tiazídicos, litio, vitamina A y glucósidos cardíacos. En función de la gravedad, se deberá considerar el tratamiento aislado o combinado con diuréticos de asa, bifosfonatos, calcitonina y corticosteroides. Se deben monitorizar los electrolitos séricos, la función renal, la diuresis, y vigilar el electrocardiograma. Los pacientes con hipercalcemia <14 mg/dl (3.5 mmol/L) pueden no requerir tratamiento inmediato excepto que tengan clínica de toxicidad. En estos casos se debe restringir el calcio exógeno y realizar una terapia de hidratación y diuresis. Con valores de calcio >14 mg/dl se requieren terapias más agresivas que incluyan el uso de glucocorticoides, calcitonina y bifosfonatos.

La elaboración de protocolos de actuación clínica en caso de intoxicación deben ser establecidos en función de las diferentes situaciones clínicas para el manejo en agudo y seguimiento a largo plazo y en conjunto entre los médicos tratantes, toxicólogos y autoridades sanitarias.

Para evitar errores de medicación y el consiguiente potencial riesgo de intoxicación es necesario hacer un adecuado diagnóstico de los mismos y tomar acciones en consecuencia para evitar que se repitan. La Organización Mundial de la Salud define error de medicación a cualquier acontecimiento evitable en el que la dosis de medicamento que recibe el paciente difiere de la recetada por el prescriptor o de la que establecen las políticas y procedimientos del hospital. El error puede provocar reacciones adversas al medicamento, fracaso terapéutico o no generar daño. Los errores pueden ocurrir en cualquier etapa del proceso terapéutico, desde la prescripción, la dispensación o la administración. Algunos ejemplos de errores de medicación son cuando no se administra el medicamento recetado, se administra un medicamento no recetado, o a un paciente equivocado, o a una dosis o potencia equivocada, o mediante una forma farmacéutica equivocada, por una vía de administración equivocada, o tasa de administración equivocada, momento de administración, pauta posológica o duración equivocada del tratamiento, preparación errónea de una dosis, técnica de administración incorrecta, o se administra un medicamento a un paciente que presenta una alergia conocida.

Sin duda la gestión de los riesgos potenciales asociados a la intoxicación por vitamina D deben adecuarse a las causas subyacentes. Todos los actores de la cadena del medicamento pueden contribuir a evitarlos. La educación a la población sobre la importancia de informarse, entender las prescripciones, revisar los rotulados; la educación médica continua a los profesionales de la salud; la actualización de las guías de prevención y tratamiento a nivel nacional y la adecuada rotulación e identificación de las diferentes presentaciones farmacéuticas de vitamina D, constituyen sin dudas acciones importantes con este fin.

Referencias.

1. Estefanell C, Olivera R, Satriano R, Tanzi MN, Donangelo C, Salmenton M, Giachetto G, et al. Pauta de vitamina D. Arch Pediatr Urug 2012; 83(1): 31-34.
2. Oficina del libro FEFMUR. Raquitismo carencial - déficit de vitamina D. Atención pediátrica: normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención. 8ª edición. Montevideo, Setiembre 2014.
3. Ficha técnica vitamina D AEMPS Deltius®. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78380/FichaTecnica_78380.html.pdf
4. [Nimesh M](#), [Singh P](#), [Jhamb U](#), [Dubey AP](#). An Unsuspected Pharmacological Vitamin D Toxicity in a Child and its Brief Review of Literature. [Toxicol Int](#). 2015 Jan-Apr;22(1):167-9.
5. Florez J. Farmacología humana. 6º edición. Elsevier Masson. 2014.
6. Riancho JA. Osteomalacia y raquitismo. REEMO 2004;13(4):77-9.
7. Organización Mundial de la Salud. Errores de medicación. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.2.html>
8. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD. Vitamin D Supplementation and Risk of Toxicity in Pediatrics: A Review of Current Literature. J Clin Endocrinol Metab, April 2014, 99(4):1132–1141.
9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Met al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30.