

NOTA TÉCNICA

Intoxicación por sobredosificación de vitamina D en un lactante

Fernando López Azorín¹, Natalia Sancho Rodríguez^{*,1}, Francisco Ruiz Espejo, Francisco Cañizares Hernández e Isabel Tovar Zapata

Departamento de Hormonas, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 27 de junio de 2011; aceptado el 19 de octubre de 2011

Disponible en Internet el 16 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Vitamina D;
Intoxicación;
Hipercalcemia

Resumen El objetivo de esta nota técnica es la descripción y comentarios de un caso clínico reciente de intoxicación por sobredosificación por vitamina D, y la correcta interpretación clínica y de los parámetros de laboratorio.

Caso clínico: Lactante de 6 meses en tratamiento con Biomimol® (suplemento vitamínico), ingresó debido a un estado de décaimiento e irritabilidad. Las analíticas iniciales muestran concentraciones de calcio iónico en sangre de 2,11 mmol/L (intervalo de referencia (IR): 1,15-1,29 mmol/L), y concentración de calcio total plasmático de 5,5 mmol/L (IR: 2,25-2,75 mmol/L). En nuestro laboratorio, las vitaminas D2 y D3 fueron determinadas por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), y por un método electroquimioluminiscente, que mide la vitamina D total. Los valores de vitamina D2 fueron 419 ng/mL y vitamina D total 482 ng/mL (IR: 30-100 ng/mL). La intoxicación de vitamina D tuvo origen exógeno, debido al incremento de vitamina D2.

El diagnóstico definitivo fue hipercalcemia severa secundaria a intoxicación por vitamina D y nefrocalcinosis secundaria a esta con función renal normal con hipercalciuria.

Como conclusión, cabe destacar la importancia de la correcta dosificación de los pacientes y la determinación de las diferentes formas de vitamina D para averiguar su origen, realizando una correcta interpretación.

© 2011 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Vitamin D;
Intoxication;
Hypercalcaemia

Poisoning by overdose of vitamin d in an infant

Abstract The objective of this technical note describes and comments on a recent clinical case of poisoning by overdose of vitamin D, and the correct interpretation of clinical and laboratory parameters. Vitamin D is a fat-soluble vitamin involved in the absorption of calcium and phosphorus in the intestine. Administration of high doses for prolonged periods can cause hypercalcemia, leading to kidney failure and renal calcifications.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: natsancho11@gmail.com (N. Sancho Rodríguez).

¹ Ambos autores han contribuido por igual en este trabajo.

Clinical case: Male, 6 months old in treatment with Biominol® (vitamin D supplement), was admitted to the emergency department because of a state of decline and irritability. The initial analytical results showed an ionized calcium concentration in blood of 2.11 mmol/L (reference interval (RI): 1.15 - 1.29 mmol/L), and plasma total calcium concentration of 5.5 mmol/L (RI: 2.25–2.75 mmol/L). In our laboratory, Vitamin D2 and D3 were determined by liquid chromatography high resolution (HPLC), and an electrochemiluminescence method. The results showed a vitamin D2 419 ng/mL and total vitamin D 482 ng/mL (RI: 30–100 ng/mL). It was found that the vitamin D overdose was of exogenous origin, due to increased vitamin D2.

The definitive diagnosis of this patient was severe hypercalcemia secondary to exogenous vitamin D poisoning, and nephrocalcinosis secondary to this with normal renal function with hypercalcuria.

In conclusion, the correct dosing of patients and determination of different forms of vitamin D to trace its origin and making a correct interpretation is important.

© 2011 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La reciente presentación de varios casos de intoxicación por vitamina D debido a la administración del preparado Biominol A + D hidrosoluble en lactantes de la Región de Murcia ha motivado la retirada del mercado de este medicamento con número de registro 15709 desde 01/05/1951, por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, figurando en la ficha de su Código Nacional 718601, como «Código Nacional anulado con fecha 16/03/2011»¹. Por la importancia de este problema y la rareza de su presentación, describimos el caso de uno de dichos lactantes con hipercalcemia y nefrocalcinosis secundarias a intoxicación por vitamina D₂ provocada por la errónea administración del medicamento, destacando la importancia del conocimiento de la composición y dosis administrada y las pruebas analíticas más adecuadas para su diagnóstico y correcta interpretación clínica.

La vitamina D se sintetiza en la piel por exposición a la luz ultravioleta B, que convierte el 7-dehidrocolesterol en previtamina D₃ o colecalciferol. Esta forma endógena y la ingerida con los alimentos naturales, conocida como vitamina D₂ o ergocalciferol, son hidroxiladas en el hígado a 25-hidroxivitamina D o calcidiol y, posteriormente, en los riñones a 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol.

La deficiencia prolongada de vitamina D se manifiesta clínicamente como raquitismo en niños y osteomalacia en adultos², se ha destacado su importancia en la inmunidad contra infecciones y se relaciona con la patogenia de numerosas enfermedades crónicas, por lo que para prevenirlas se aconseja la administración de alimentos enriquecidos con vitamina D o de suplementos vitamínicos y el control analítico de la concentración sérica³, siendo considerado suficiente por la Academia Americana de Pediatría un aporte diario en niños y adolescentes normales de 200 UI⁴. Aunque la vitamina D tiene un amplio índice terapéutico, la ingesta prolongada de dosis altas de vitamina D produce intoxicación. En raras ocasiones se han producido casos de intoxicaciones en adultos por consumo de alimentos enriquecidos^{5,6}, y en niños por alimentos excesivamente enriquecidos⁵, incorrecta prescripción médica o por mala interpretación de la posología por sus familiares⁷.

El objetivo de esta nota técnica es presentar el caso de un lactante con hipercalcemia y nefrocalcinosis secundarias a intoxicación por vitamina D₂ provocada por la errónea administración del medicamento, destacando la importancia del conocimiento de la composición y dosis administrada y las pruebas analíticas más adecuadas para su diagnóstico y correcta interpretación clínica. Este es uno de los casos de intoxicación que ha motivado la retirada del mercado del medicamento Biominol A + D®.

Caso clínico

Lactante de 6 meses de edad que presenta rechazo de las tomas de leche materna en el último mes, con pérdida ponderal de 900 g. Manifiesta decaimiento e irritabilidad y no presenta diarrea. Los padres refieren que ha recibido suplementos de Vitamina D (Biominol A + D), además de otros suplementos vitamínicos.

En el examen físico presenta aspecto desnutrido, coloración pálida de la piel, no de mucosas, pulsos periféricos palpables y revascularización adecuada.

El análisis de sangre presenta en el hemograma, hemoglobina 10,4 g/dL; hematocrito 29%; leucocitos 12.560/uL y plaquetas 610.000/uL. La bioquímica general es normal, excepto concentración de calcio total en sangre de 5,5 mmol/L (intervalo de referencia (IR): 2,25–2,75 mmol/L). La gasometría venosa muestra pH 7,4; y concentración de Ca^{iónico} 2,52 mmol/L (IR: 1,15–1,23 mmol/L).

El electrocardiograma resultó normal, y en la ecografía renal se observó nefrocalcinosis bilateral grado II-III, y pielectasia izquierda sin imágenes de litiasis. Ante el hallazgo de hipercalcemia severa se ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica para iniciar monitorización cardiorrespiratoria continua, se suspende la alimentación, y se inicia tratamiento con hiperhidratación y furosemida, metilprednisolona y bifosfonatos.

La función renal mostró una diuresis con mínima poliuria y proteinuria, mínima acidosis metabólica con concentración de bicarbonato en sangre de 21 mmol/L (IR: 21-28 mmol/L); y los valores de microalbúmina, creatinina, sodio y potasio en orina son normales, excepto altos valores de calcio en orina de 9,5 mmol/L (IR: 1,25–8,75). A la semana de ingreso,

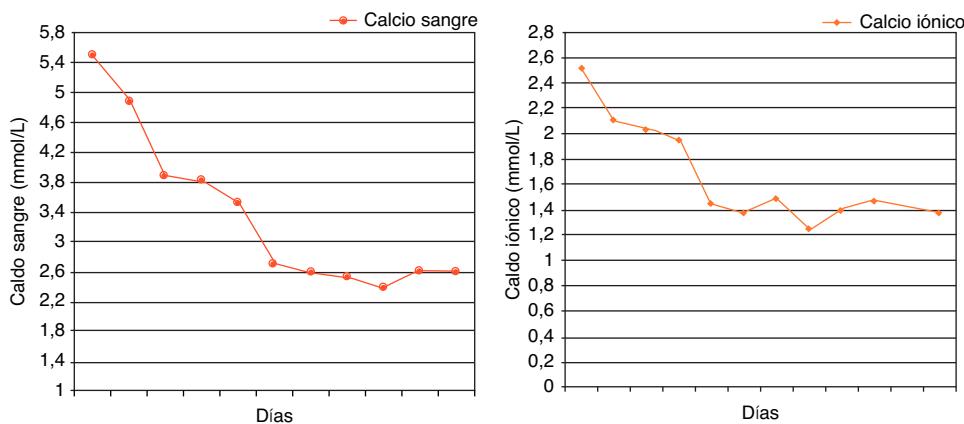


Figura 1 Evolución de las concentraciones de calcio en sangre (a) y calcio iónico (b), expresadas en mmol/L.

el lactante siguió mostrando imágenes de nefrocalcinosis bilateral.

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de 1,25 -dihidroxivitamina D mediante radioinmunoensayo y de 25-hidroxivitamina D total mediante enzimoinmunoensayo quimioluminiscente (Liaison®), y además se separaron y cuantificaron las fracciones 25-hidroxi D₂ y 25-hidroxi D₃, mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), para diferenciar la fracción causante de la intoxicación.

Resultados

La evolución de las concentraciones sanguíneas de calcio total e iónico desde el momento del ingreso del paciente hasta su normalización se observa en las figuras 1a y 1b, respectivamente.

La concentración plasmática de 1,25-dihidroxivitamina D fue de 140 pg/mL (IR: 48 - 120 pg/mL). La 25-hidroxivitamina D total y las formas 25-hidroxi D₂ y 25-hidroxi D₃ en los días primero y tercero tras el ingreso se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 Concentraciones de 25-OH-vitamina D determinadas por quimioluminiscencia y por HPLC

Concentraciones vitamina D (ng/mL) determinadas por diferentes técnicas	Día 1 después de la intoxicación	Día 3 después de la intoxicación
<i>HPLC</i>		
25-OH-vitamina D ₂ (IR: 0-8 ng/mL)	419	284
25-OH-vitamina D ₃ (IR: 30-100 ng/mL)	21,31	14,64
<i>Quimioluminiscencia</i>		
(25-OH-vitamina D ₂ + 25-OH-vitamina D ₃)	482	544 ^a

^a Las concentraciones de vitamina D₂ + D₃ determinadas por quimioluminiscencia, fueron superiores el tercer día a las obtenidas al día siguiente después de la intoxicación con el suplemento vitamínico sin explicación alguna.

Los valores de 25-hidroxivitamina D (482 y 544 ng/mL, primer y tercer día, respectivamente) resultaron ser muy elevados, tal como se pudo observar en los cromatogramas de las muestras del paciente mediante HPLC, con unos picos cromatográficos muy aumentados de 25-hidroxi D₂ (fig. 2).

Discusión

La posible intoxicación por vitamina D debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de los pacientes con hipercalcemia, uremia y anemia de origen no conocido, y preguntar en la anamnesis sobre su posible ingesta o administración⁸.

Aunque existen otras posibles causas de hipercalcemia, siendo el hiperparatiroidismo primario y las neoplasias malignas las causantes del 90% de las hipercalcemias⁹, en este caso, los síntomas clínicos junto con las altas concentraciones de calcio en sangre hacen sospechar de una posible intoxicación por vitamina D.

En la intoxicación por vitamina D, las concentraciones son altas, habitualmente superiores 300 ng/mL; sin embargo, es más razonable considerar una concentración de 150 ng/mL como umbral cuando es posible una intoxicación por vitamina D, como se han dado en algunos casos raros¹⁰. Las manifestaciones clínicas de esta intoxicación son afectación renal, en ocasiones con insuficiencia renal (65%), alteraciones gastrointestinales (23%) e hipertensión arterial (52%)¹¹. Analíticamente se caracteriza por altas concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D, hipercalcemia, hipercalciuria e hipرفosfatemia¹².

El primer signo llamativo en este paciente fue la hipercalcemia severa, tanto en el calcio total como iónico, y función renal normal con calciuria aumentada y nefrocalcinosis, que tardó siete días en normalizarse. Se confirmó la causa por sobredosificación con vitamina D al cuantificar la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D total, con un resultado de 482 ng/mL (IR: 30-100 ng/mL), y al diferenciar las dos fracciones, resultó una concentración de 25-hidroxivitamina D₂ de 418,9 ng/mL y 25-hidroxivitamina D₃ de 21,31 ng/mL.

Uno de los preparados administrados, Biominol A + D, contiene 120.000 UI/mL de ergocalciferol (vitamina D₂). En una dosis mínima de 1 gota se administrarían 6.000 UI de vitamina D₂, cantidad 30 veces superior a la dosis mínima de 200 UI recomendada, y al administrarle 6 gotas diarias, el

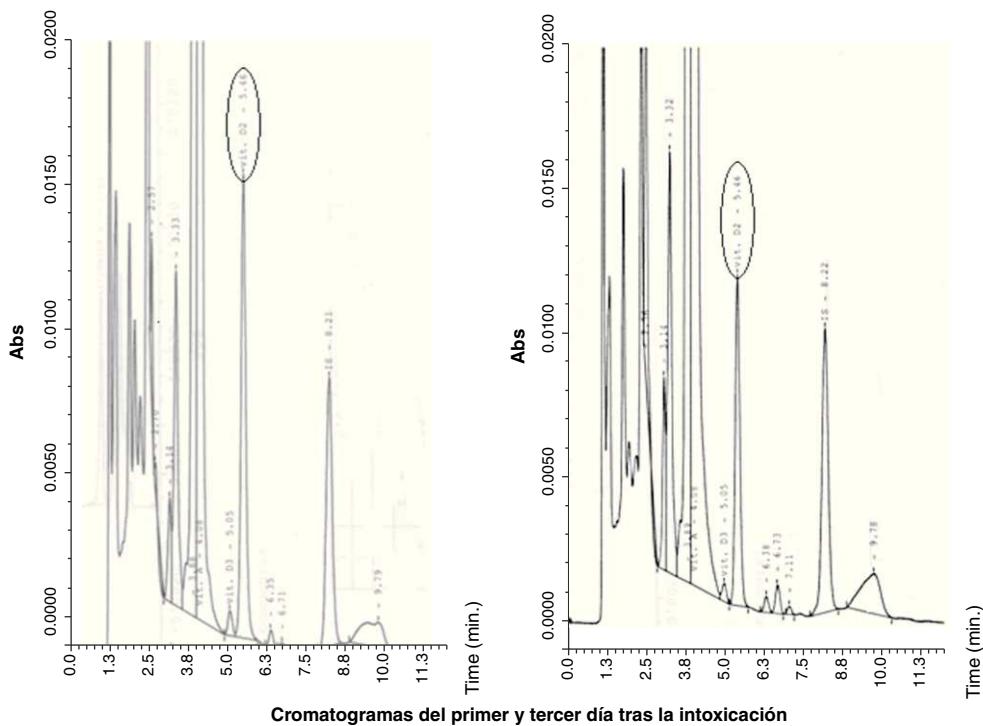


Figura 2 Cromatogramas (HPLC) de las fracciones de 25-OH-vitamina D₂ en el primer y tercer día tras la intoxicación.

lactante estuvo recibiendo 36.000 UI, cantidad 180 veces superior a la mínima recomendada. Ello indica la imposibilidad de dosificar adecuadamente un medicamento con una concentración tan elevada y la facilidad de producir una sobredosificación. Se ha considerado que es necesario un consumo prolongado de más de 40.000 UI (1.000 µg) diarios de vitamina D para causar hipercalcemia en un individuo sano¹³, lo que obliga a un conocimiento correcto de la composición por parte del clínico, la precaución al prescribirlo, la claridad de las instrucciones a los familiares y la supervisión médica del tratamiento. Por la tendencia a considerar las vitaminas como algo beneficioso y necesario y no potencialmente peligroso, existe la posibilidad de sobredosificación y de intoxicación como en este caso.

La cuantificación de 25-hidroxivitamina D ha diagnosticado correctamente la intoxicación, mientras que la cuantificación de 1,25-dihidroxivitamina D no lo ha reflejado, al resultar una concentración solo ligeramente superior al valor superior del rango de referencia. Ello es conforme con el principio de que la medida sérica de 25-hidroxivitamina D es un mejor indicador del estatus corporal, por ser la principal forma circulante y tener una vida media mucho más larga. La diferenciación del aumento por 25-hidroxivitamina D₂ mediante HPLC es conveniente, debido a la diversa composición de los preparados empleados para el enriquecimiento de los alimentos y de los medicamentos. Normalmente, tiende a considerarse la vitamina D₃ de origen endógeno ya que es sintetizada por la piel, y la vitamina D₂ de origen exógeno, procedente de la dieta. Sin embargo, ambas formas pueden ser obtenidas artificialmente por irradiación con luz ultravioleta del ergosterol de las setas (vitamina D₂) y del 7-deshidrocolesterol de lanolina (vitamina D₃), y se utilizan para enriquecer alimentos

o preparar suplementos vitamínicos; por ello, ambas pueden causar intoxicaciones por administración exógena. Se justifica así la determinación de ambas fracciones mediante HPLC en este caso.

En el estudio de Jacobus et al. sobre los casos de hipervitaminosis causados por leche excesivamente enriquecida en 1992, se hallaron concentraciones muy elevadas de 25-hidroxivitamina D₃ en los pacientes, y el análisis de la leche, cuya etiqueta indicaba estar suplementada con vitamina D₂, demostró contener vitamina D₅.

Cuando la intoxicación es producida por vitamina D₂, la separación cromatográfica permite diferenciar la vitamina exógena y la endógena, como en el presente caso. Sin embargo, si la vitamina D₃ es la causante del problema, solamente se detectará un pico de 25-hidroxivitamina D₃, que corresponderá a la suma de ambas fracciones, la exógena y la endógena.

Por todo lo anterior, se debe subrayar la importancia de la adecuada dosificación de los compuestos de vitamina D, a semejanza de las restantes vitaminas liposolubles en base al conocimiento de su concentración en el medicamento, así como la diferenciación y cuantificación analítica de las diferentes formas de vitamina D para establecer correctamente el origen de una posible sobredosificación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS, 2011.

2. Rojas-Rivera J, De La PC, Ramos A, Ortiz A, Egido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2850–65.
3. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:50–60.
4. Gartner LM, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics.* 2003;111:908–10.
5. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, Chen TC, Holm IA, Kolodny JM, et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med.* 1992;326:1173–7.
6. Klontz KC, Acheson DW. Dietary supplement-induced vitamin D intoxication. *N Engl J Med.* 2007;357:308–9.
7. Chambellan-Tison C, Horen B, Plat-Wilson G, Moulin P, Claudet I. [Severe hypercalcemia due to vitamin D intoxication]. *Arch Pediatr.* 2007;14:1328–32.
8. Propp S, Scharfman WB. Anemia associated with vitamin D intoxication. *N Engl J Med.* 1956;255:1207–12.
9. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. When to observe and when to operate. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:465–78.
10. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2010;9:709–15.
11. Naik MA, Banday KA, Najar MS, Reshi AR, Bhat MA. Vitamin D intoxication presenting as acute renal failure. *Indian J Nephrol.* 2008;18:125–6.
12. Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N Engl J Med.* 2001;345:66–7.
13. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D₃ intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:288–94.