

Dra. Amelia Astray San-Martín

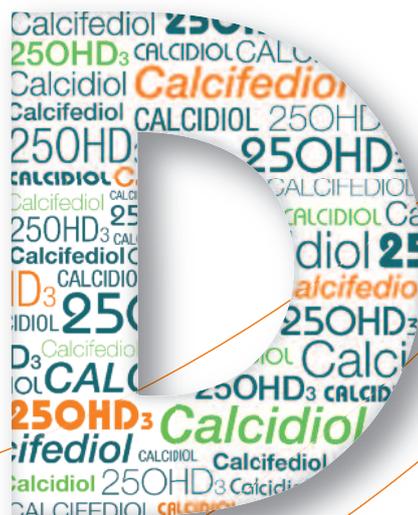
Pediatra
Consultorio Guadalix de la Sierra. Madrid



Recomendaciones en la práctica clínica

Déficit de VITAMINA D

en Pediatría



Coordinador

Dr. Esteban Jódar Gimeno

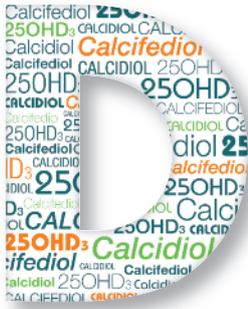


2017 • MEDICAL & MARKETING COMMUNICATIONS
C/ Riaño, 1. 7º C • 28042 Madrid

DEPÓSITO LEGAL: M-20599-2017 • ISBN: 978-84-697-4457-4

Publicación financiada por FAES FARMA • Fecha de elaboración del material. Julio 2017

Queda rigurosamente prohibida, sin previa autorización por escrito de los editores,
la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento.



Déficit de VITAMINA D

en Pediatría



Dra. Amelia Astray San-Martín

Pediatría

Consultorio Guadalix de la Sierra. Madrid

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es más que una vitamina liposoluble. Su forma más activa, el **calcitriol**, se considera una hormona compleja que interviene en la homeostasis del calcio, y que tiene otras múltiples funciones a nivel de diversos órganos incluyendo la regulación del crecimiento celular⁽¹⁻⁴⁾.

La vitamina D es un término genérico referido a un grupo de compuestos liposolubles; la vitamina D₂ o ergocalciferol, la vitamina D₃ o colecalciferol y sus metabolitos, el 25(OH)D (25-hidroxivitamina D₃) o calcifediol y el calcitriol⁽⁵⁾. La vitamina D₃ es la principal fuente de vitamina D en el ser humano. Se sintetiza en la piel, por la acción de la luz ultravioleta B (UVB) sobre el **7-dehidrocolesterol o provitamina D₃**, convirtiéndolo en **previtamina D₃**, que a su vez se transforma en **vitamina D₃** por la acción de la energía térmica (**FIGURA 1**). La vitamina D₃ también se puede obtener de la ingesta de algunos alimentos,

pero es una vitamina muy escasa en la mayoría de los que se consumen habitualmente, ya que solo está presente en el pescado azul, algunos aceites de pescado, el hígado y grasa de mamíferos marinos, yema de huevo y productos reforzados (algunas marcas de leche, zumo, pan y cereales). La **vitamina D₂** se sintetiza a partir del ergosterol de los hongos por acción de la luz UVB.

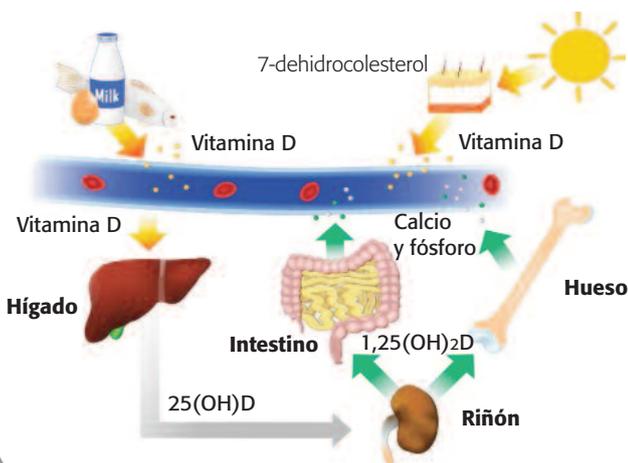
La **25(OH)D** (25-hidroxivitamina D₃) o **calcifediol** es la forma circulante de vitamina D más abundante. Es, además, el mejor indicador del estado de vitamina D. La **1,25(OH)₂D** (1,25-dihidroxivitamina D₃) o **calcitriol**, es la forma más activa. El calcitriol es fundamental en la homeostasis del calcio, sin embargo, actualmente se sabe que sus funciones no se limitan a regular el metabolismo fosfo-cálcico y la mineralización ósea. El receptor del mismo se encuentra en hueso y en múltiples órganos y tejidos, como el estómago, intestino delgado, colon, páncreas (células β), osteoblastos, linfocitos B y T activados, cerebro, corazón, aparato yuxtglomerular, células de músculo liso vascular, gónadas, próstata y mama.

El calcitriol es una de las sustancias más potentes inhibitoras de la proliferación celular e inductoras de la maduración celular. Se le atribuyen funciones diversas como la estimulación de la producción de insulina, la modulación de la función de linfocitos B y T activados, efectos en la contractilidad miocárdica, prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal y promoción de la secreción de hormona estimulante de la tiroides (TSH), entre otras. Por ello, últimamente el déficit de vitamina D se ha relacionado con múltiples enfermedades.

La fuente principal de vitamina D es la síntesis cutánea. Mientras que las dietas occidentales únicamente aportan el 10 % del total de la concentración de vitamina D en el organismo, la síntesis cutánea inducida por la luz ultravioleta B (UVB) provee el 90 % restante. Solo unos pocos alimentos tienen de forma natural cantidades sustanciales de vitamina D y son muy pocos los alimentos que actualmente están reforzados con vitamina D⁽¹⁻³⁾.

Figura 1

Resumen de las vías de síntesis de la vitamina D⁽⁴⁾



PREVALENCIA DE LA HIPOVITAMINOSIS D

Las primeras descripciones del raquitismo vienen del siglo XVII en Inglaterra. A finales del XIX, con la industrialización, la enfermedad se hizo endémica hasta que se descubrió su beneficio y curación con el sol y el aceite de hígado de bacalao. Identificada la vitamina D, y su suplementación en alimentos, el raquitismo nutricional casi desapareció de los países industrializados⁽⁶⁾, pero se publicaron numerosos casos que ponen de manifiesto el resurgir del mismo (TABLA 1).

Exposición solar^(4,7)

La fuente principal de vitamina D es la síntesis cutánea por acción del sol. Mientras que las dietas occidentales únicamente aportan el 10 % del total de la concentración de vitamina D en el organismo, la síntesis cutánea inducida por la luz UVB provee el 90 % restante. La menor exposición al sol de la población en general y de los niños en particular, ha condicionado la reaparición del déficit de vitamina D y el raquitismo nutricional como un problema de salud mundial. Esto se ha debido a los cambios actuales en el estilo de vida, a los movimientos migratorios y a las campañas de salud pública, respaldadas por la Academia Americana de Pediatría⁽⁸⁾, que aconsejan la evitación del sol en los niños por el riesgo de cáncer de piel asociado a la exposición a la luz UV. Sin embargo, no debemos olvidar que la radiación solar tiene algunos

efectos beneficiosos para la salud que parecen independientes de la síntesis de vitamina D, y varios autores consideran que los beneficios de la exposición a la luz UV de forma responsable, superan a los riesgos⁽⁹⁾.

El mantenimiento de las políticas actuales de evitación de la exposición solar, aunque se suplemente con vitamina D y se refuercen los alimentos, podría no ser suficiente para evitar los riesgos de la exposición insuficiente a la luz UV. Sin embargo, es difícil estimar cuál es la exposición solar adecuada. Por ello, dada la escasez de los efectos adversos de los suplementos de vitamina D a las dosis recomendadas, y hasta que no existan unas recomendaciones bien equilibradas de protección solar que aseguren un estado de suficiencia de vitamina D, sin incrementar significativamente el riesgo de desarrollar cáncer inducido por la luz UV, parece adecuada la suplementación con vitamina D en niños que se exponen escasamente al sol, en los que se exponen siempre con protección solar, o que por tradiciones culturales llevan prácticamente todo el cuerpo cubierto con ropa, y en niños de piel oscura.

La incidencia de los rayos UVB disminuye con el aumento de latitud. En la península Ibérica, con una latitud entre 43° N y 36° S, la exposición del 30 % del cuerpo en los meses no invernales de 10-15 minutos de LUV BH (UVB) entre las 10.00 y las 15.00 h genera 1.000 UI de vitamina D. Siendo deficitario, por lo tanto, en invierno y primavera, pero una exposición breve al mediodía tiene un máximo beneficio sobre la vitamina D y con el menor riesgo de eritema. El exceso de exposición solar no es una causa de intoxicación por vitamina D, ya que la previtamina D puede ser degradada por la radiación UVB a productos inertes.

Tabla 1 Niños de alto riesgo de déficit de vitamina D

Neonatos y lactantes pequeños

- Deficiencia de vitamina D materna (madres con escasa exposición solar, de piel oscura, que visten con velo, multíparas o con poca ingesta de vitamina D)
- Lactancia materna

Recién nacido pretérmino y recién nacido de bajo peso para la edad gestacional

Lactantes mayores y niños

- **Disminución de la síntesis de vitamina D.** Poca exposición solar: Poco tiempo al aire libre. Uso de factor de protección >8 (inhibe síntesis >95 %). Piel oscura. Velos, ropa, cristal, etc.
- **Disminución de la ingesta de vitamina D.** Lactancia materna exclusiva prolongada sin suplementación. Nutrición pobre.
- **Ciertas condiciones médicas/enfermedades crónicas.**
 - Malabsorción intestinal:*
 - Enfermedades de intestino delgado (enfermedad celíaca)
 - Insuficiencia pancreática (fibrosis quística)
 - Obstrucción biliar (atresia de vías biliares)
 - Disminución de la síntesis o aumento de la degradación 25(OH)D o 1,25(OH)₂D:* enfermedades crónicas hepáticas o renales, tratamiento con rifampicina, isoniazida, anticonvulsivante

Piel oscura

La pigmentación de la piel afecta al tiempo que es necesario para producir un cierto nivel de vitamina D, pero no altera el nivel alcanzable. Una persona de etnia indio-asiática requiere 3 veces más tiempo de exposición solar para alcanzar el mismo nivel de vitamina D que otra de piel clara, y las personas de etnia afro-americana de piel muy pigmentada 10 veces más.

Lactancia materna⁽¹⁰⁻¹²⁾

Los cambios en los hábitos de vida han hecho también que las mujeres gestantes y las que están amamantando tengan una exposición muy limitada al sol, por tanto, su leche tiene bajo contenido en vitamina D. En 1977 se describió que la leche humana, aunque tenía poca vitamina D como tal, tenía otros metabolitos en cantidades bastante altas, que podían tener un efecto similar a la vitamina D.

A partir de ese momento, las recomendaciones de suplementación para los niños lactados al pecho fueron más ambiguas y, aunque se ofrecía la posibilidad de suplementación, esta no era obligada. Estudios posteriores mostraron que estos metabolitos que se habían encontrado en la leche de madre no tenían prácticamente actividad (<5 % de actividad de vitamina D) y que en la mayoría de las leches analizadas las cantidades de vitamina D eran muy bajas (en torno a 40 UI/litro).

Por otro lado, los lactantes, sobre todo los muy pequeños, prácticamente no se exponen al sol, de tal forma que los que están amamantados no consiguen niveles adecuados de vitamina D ni a través de la leche ni por la exposición solar⁽¹³⁾.

Sabiendo que la deficiencia materna en vitamina D conduce a una disminución de sus niveles en la leche, podría pensarse que si suplementamos a la madre con vitamina D podríamos aumentar sus niveles en la leche. Así, existen estudios que proponen realizar la suplementación con vitamina D a la madre en lugar de al niño.

En este sentido, se ha realizado recientemente un ensayo clínico aleatorizado y controlado sobre la suplementación materna con 6.400 UI de vitamina D₃, cuya valoración crítica ha sido publicada en la revista Evidencias en Pediatría⁽¹⁴⁾. En este estudio se incluyeron lactantes y madres con lactancia materna a las 4-6 semanas de vida y que pretendiesen continuar con la misma durante seis meses más. Los lactantes debían tener una edad gestacional al nacimiento mayor de 35 semanas y estar sanos. Se aleatorizaron 334 madres con sus hijos para recibir la madre 6.400 UI/día de vitamina D (grupo de intervención) o 400 UI/día a madre e hijo (grupo control), midiéndose los niveles de vitamina D a los cuatro y siete meses de la intervención y el porcentaje de madres y niños con déficit de vitamina D (niveles menores de 20 ng/ml).

En cuanto a los niños, no se observaron diferencias entre los dos grupos al final del estudio, con unos niveles de vitamina D alrededor de los 110 ng/ml. Un 70 % de los niños parte de una situación de deficiencia de vitamina D que se resuelve en los dos grupos a los cuatro meses. En cuanto a las madres, partiendo de unos niveles previos similares, se encontraron niveles de vitamina D más bajos en el grupo control, aunque en los dos grupos estuvieron por encima de 20 ng/ml al final del estudio.

Como conclusión, la suplementación con 6.400 UI/día de vitamina D a la madre, y no al niño, satisface los requerimientos de vitamina D en el niño y puede suponer una alternativa al tratamiento convencional.

Niños y adolescentes

Los niños mayores de dos años y los adolescentes, si realizan actividades al aire libre, tendrían niveles adecuados de vitamina D. En general, la exposición de unos 15 minutos al día sin protección solar, entre las 10 y las 15 horas y teniendo el rostro y parte de los brazos al descubierto, sería suficiente para garantizar la síntesis de vitamina D.

Actualmente muchos niños y adolescentes hacen «vida de interior» y están muy poco tiempo al aire libre. Si además cuando salen lo hacen cubiertos por mucha ropa o con protección solar, los niveles de vitamina D pueden ser insuficientes.

Ya se ha comentado que los aportes de vitamina D a través de la dieta son muy escasos y en España está muy poco extendido el uso de alimentos suplementados con vitamina D.

Se ha analizado la ingesta y las fuentes de vitamina D en una muestra representativa de la población española de 7 a 16 años (n= 1.976), seleccionada en diez provincias⁽¹⁵⁾. El estudio dietético se realizó por registro del consumo de alimentos durante 3 días. Los parámetros antropométricos estudiados fueron el peso y la talla. La principal fuente de vitamina D fueron los huevos (27,7 %), seguidos de cereales (25,8 %), pescados (20,9 %) y lácteos (12,7 %).

Además, se ha observado que es más fácil cubrir las ingestas recomendadas de vitamina D cuanto mayor es el consumo de pescado (r= 0,734; p<0,001), y que por cada ración que aumenta el consumo de este grupo de alimentos, el riesgo de no cubrir las ingestas recomendadas de vitamina D disminuye un 72,5 %.

Este estudio concluye que la ingesta de vitamina D es inferior a la recomendada en un elevado porcentaje de los estudiados. Teniendo en cuenta que los pescados juegan un importante papel en el aporte de vitamina D de los niños y adolescentes españoles, sería deseable aumentar el consumo de este grupo de alimentos. Los niños de menor edad merecen atención especial.

EFFECTOS DE LA HIPOVITAMINOSIS D

El déficit de vitamina D ha sido relacionado con manifestaciones esqueléticas, fundamentalmente, y extraesqueléticas.

Asma y vitamina D⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

En los últimos años se han realizado ensayos clínicos que han intentado verificar que con la administración de vitamina D mejora el control del asma y la función pulmonar. Hay, sin embargo, muy pocos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con un rango de dosificación adecuada para proporcionar el nivel de evidencia I para el beneficio de la vitamina D en la reducción del riesgo de estas enfermedades crónicas.

Hay que tener en cuenta que la determinación de vitamina D sérica para valorar las necesidades en un paciente con asma tiene sus pegas, ya que estas concentraciones consideradas como deficientes (20 ng/ml), insuficientes (21-29 ng/ml) o adecuados (30-100 ng/ml) han sido calculados en función de las manifestaciones esqueléticas de la deficiencia de vitamina D y en base a estudios del metabolismo óseo, la absorción intestinal y renal de calcio y los niveles de hormona paratiroidea. De ahí que realizar un cribado de los niveles de vitamina D en la valoración de todo paciente con asma no está dentro de lo razonable; aunque en algún caso concreto y a la vista de su situación clínica global pueda ser pertinente.

En los dos últimos años se han realizado hasta cuatro revisiones sistemáticas con metanálisis^(16,17), con tan solo de cinco a ocho ensayos clínicos, para saber si la administración de vitamina D mejora el control del asma, lo que subraya el interés en encontrar respuestas. Tras valorar los trabajos, todas las revisiones llegan a parecidas conclusiones a las de la valoración de Martin y Ortega de este ensayo, no incluido en las anteriores revisiones.

La evidencia sobre los beneficios de los suplementos de vitamina D para resultados relacionados con el asma en niños es limitada o no concluyente, por lo que se requiere más investigación que incluya datos de subgrupos de pacientes para aclarar esta cuestión. Debemos tener en cuenta, a tenor de los trabajos publicados, que los posibles efectos negativos de la utilización de la vitamina D en estos pacientes no han sido tenidos en cuenta en la mayoría de los estudios, primando la seguridad de las intervenciones nuevas antes de animar a realizar recomendaciones.

Otitis y vitamina D^(15,19)

La vitamina D se sospecha que tiene un efecto inmunomodulador al inducir la expresión de péptidos con potente efecto antimicrobiano endógeno, como la cateclidina LL-37. Pero a pesar de que los estudios observacionales describen

una asociación entre infección respiratoria aguda y niveles bajos de vitamina D, los ensayos clínicos no confirman una relación causal porque la suplementación con vitamina D no modifica ni la incidencia ni su evolución. Sin embargo, un reciente ensayo sugiere cierta eficacia de la vitamina D para reducir la recurrencia de otitis no supurada en un 20 %. Pero la calidad de la evidencia es escasa, debiendo ser prudentes antes de indicar el tratamiento con vitamina D en las otitis recurrentes, por no disponer de pruebas suficientes.

Vitamina D y obesidad^(20,21)

El déficit de vitamina D está relacionado con manifestaciones extraesqueléticas como la insulinorresistencia, la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. Se realizó un estudio descriptivo transversal con datos analíticos de 120 niños obesos españoles y 50 niños con normopeso atendidos en las consultas externas de pediatría, con el fin de determinar la prevalencia del déficit de vitamina D en niños obesos, analizando la relación entre los niveles de vitamina D y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Se vio que existe una elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre la población obesa infantil de etiología multifactorial.

Los niveles deficitarios podrían influir en el desarrollo de insulinorresistencia y diabetes mellitus tipo 2 en la población obesa, pero será preciso el diseño de estudios longitudinales destinados a evaluar esta posible interacción y el carácter predictivo del déficit de vitamina D en los niños y la aparición de diabetes mellitus en el adulto.

RANGO ÓPTIMO DE VITAMINA D

La 25(OH)D sérica es la principal forma de vitamina D circulante y es el mejor indicador nutricional de vitamina D. Su vida media es de 2 a 3 semanas⁽⁶⁾. Por el contrario, el metabolito 1,25(OH)₂D no es un buen indicador porque tiene una vida media mucho menor de 4 horas, se encuentra en menores cantidades circulantes y su concentración puede ser normal o incluso alta en situación de déficit de vitamina D como consecuencia del hiperparatiroidismo secundario.

Aunque en la actualidad existe alguna controversia sobre cuáles son los valores límites de referencia de normalidad para todos los grupos de edad, la mayoría de los autores consideran deficiencia de vitamina D cuando la concentración de 25(OH)D es menor de 50 nmol/l (<20 ng/ml), y consideran que puede existir cierta insuficiencia de vitamina D cuando la concentración de 25(OH)D está entre 50-80 nmol/l (20-30 ng/ml).

Estos datos están basados en las concentraciones circulantes de 25(OH)D a partir de los cuales la concentración de hormona paratiroidea (PTH) sérica en adultos se estabiliza en

forma de meseta y en las concentraciones de 25(OH)D que parecen que optimizan la absorción del calcio intestinal en mujeres posmenopáusicas y la densidad mineral ósea.

La deficiencia grave y crónica de vitamina D provoca en los niños anomalías óseas típicas del raquitismo. El raquitismo solo se produciría si la deficiencia persistiera durante muchos meses.

Las pruebas en relación con la enfermedad ósea y la vitamina D son mucho más consistentes en los adultos y ancianos que en los lactantes, niños y adolescentes según en el informe publicado en el 2007 «Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health»⁽²²⁾, insistiendo en que se desconoce la concentración específica de 25(OH)D asociada con raquitismo, en parte por la escasez de estudios y en parte por la poca precisión de las pruebas utilizadas para su determinación.

Diversos estudios de distintas partes del mundo (incluida España) muestran que un gran número de niños y adolescentes presentan una concentración sérica de 25(OH)D supuestamente insuficiente, sin objetivarse en muchos casos alteraciones esqueléticas ni alteraciones en el metabolismo del calcio. Todavía queda por determinar con pruebas consistentes qué efectos tiene este déficit subclínico, el cual se ha asociado a múltiples enfermedades crónicas.

SUPLEMENTOS CON VITAMINA D

Las referencias históricas mostraban cómo la dosis de 400 unidades de vitamina D era eficaz para prevenir el raquitismo en niños lactados al pecho y en población de piel oscura, y con estas dosis se mantenían concentraciones de 25(OH)D

mayores de 50 nmol/l. También se demostró cómo con concentraciones de 25(OH)D menores de 50 nmol/l se producían aumentos de fosfatasa alcalina. En la revisión Cochrane también se muestra cómo la dosis de 400 UI/día parece eficaz para la prevención del raquitismo.

En el año 2003, la Academia Americana de Pediatría recomendaba una dosis diaria de 200 UI/día de vitamina D para todos los lactantes, niños y adolescentes (suficiente para mantener concentraciones de 25(OH)D >27,5 nmol/l); pero en el año 2008 la nueva dosis recomendada se ha elevado a 400 UI/día⁽²³⁾, que es la que ha demostrado mantener las concentraciones de 25(OH)D por encima de 50 nmol/l (concentración recomendada actualmente).

La Sociedad Pediátrica de Canadá, desde el año 2007, recomienda una dosis de vitamina D de 400 UI/día para todos los niños durante su primer año de vida, elevando la dosis a 800 UI/día en invierno en aquellos niños que vivan en latitudes por encima de 55 ° y entre la latitud 40 °-55 ° si presentan algún otro factor de riesgo de déficit de vitamina D.

Además, insisten en la necesidad de nuevos estudios que analicen las dosis de vitamina D en relación con el peso, dado que los lactantes triplican su peso en el primer año de vida. Las recomendaciones de Australia y Nueva Zelanda, en el año 2006, también recomiendan la profilaxis con vitamina D con 400 UI/día.

Por todo lo referido anteriormente, parece que la dosis adecuada de profilaxis es 400 UI/día. Los suplementos de vitamina D comercializados pueden estar preparados a partir de vitamina D₂, D₃ o calcifediol. Está demostrado que la 25(OH)D es más potente que la vitamina D₃ para elevar las concentraciones de 25(OH)D. Los microgramos de vitamina D tienen una equivalencia diferente según sean de colecalciferol (vitamina D₃) o de calcifediol (25[OH]D) (TABLA 2).

Tabla 2 Presentaciones de vitamina D disponibles

Fármaco	Dosis y presentación
Colecalciferol (vitamina D ₃)	10.000 UI/ml (1 gota = 200 UI): Envase de 10 ml
	20.000 UI/10 ml (1 gota = 66 UI): Envase de 10 o 30 ml
Calcifediol (25-OH vitamina D ₃)	0,1 mg/ml (1 gota = 240 UI [4 µg]): Envase de 10 o 20 ml

EQUIVALENCIA:

1 microgramo de colecalciferol equivale a 40 UI

1 microgramo de calcifediol equivale a 60 UI

Adaptado de: Varsavsky M, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017

RECOMENDACIONES DE PREVINFAD*(1,6)

Aunque hay aspectos todavía sin esclarecer, hasta que haya nuevos datos disponibles parece razonable establecer las siguientes recomendaciones:

- Los **lactantes menores de un año** lactados al pecho deben recibir un suplemento de 400 UI/día de vitamina D, iniciando su administración en los primeros días de vida. Estos suplementos se mantendrán hasta que el niño ingiera 1 litro diario de fórmula adaptada enriquecida en vitamina D (Recomendación grado B).
- Todos los **lactantes menores de un año** alimentados con sucedáneo de leche humana que ingieren menos de 1 litro diario de fórmula han de recibir un suplemento de 400 UI/día (Recomendación grado B).
- Los **niños o adolescentes que tengan factores de riesgo de déficit de vitamina D (TABLA 1)** y que no obtengan 400 UI/día con la ingesta de un litro de leche enriquecida o alimentos enriquecidos (cereales, una ración contiene 40 UI de vitamina D y una yema de huevo 40 UI de vitamina D) o una adecuada exposición solar, deben recibir un suplemento de vitamina D de 400 UI/día (Recomendación grado B).
- A los **niños mayores de un año o adolescentes, de forma general** se les recomienda, para la adecuada producción de vitamina D, la exposición al sol del medio día sin protección durante 10-15 minutos al día durante la primavera, el verano y el otoño. En invierno, por encima de 42° de latitud norte no se producirá vitamina D (Recomendación grado I).
- Los **niños prematuros menores de un año de edad corregida** precisan una ingesta de vitamina D de 200 UI/kg/día hasta un máximo de 400 UI/día (Recomendación grado A).

*Grupo de trabajo Previnfad (Prevención en la Infancia y la adolescencia) de la AEPap (Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria)/PAPPS Infancia y Adolescencia (Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud) de la semFYC (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria)

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Se trata de una lactante⁽²⁴⁾, mujer de 5 meses de vida, ingresada en el mes de enero por bronquiolitis por virus sincitial respiratorio positivo que de forma casual se detectan cifras de calcio en 6,4 mg/dl (8,8-10,8 mg/dl).

- Antecedentes de embarazo, parto y neonatal sin incidencias.
- Recibía lactancia materna exclusiva desde su nacimiento.
- Referían escasas salidas al aire libre y siempre cubierta de ropa.
- Su madre, de raza negra, no había recibido suplementos nutricionales durante el embarazo o lactancia y no tenía adecuada ingesta de lácteos.

Exploración

- En la **exploración física** destaca craneotabes, rosario costal y ensanchamiento de muñecas.
- Se realiza **analítica** cuyos resultados se muestran a continuación (TABLA 3).
- La **radiografía de tórax** mostró ensanchamiento condrocostal y de los extremos costales. Y la radiografía de **muñeca**, ensanchamiento de la metáfisis del carpo, deflecamiento, imagen en copa y osteopenia (FIGURA 2). Todos ellos hallazgos compatibles con raquitismo (FIGURA 2).

Tratamiento y evolución

Se pautó tratamiento con exposición solar, calcifediol y suplementos de calcio. A los 2 meses del tratamiento alcanzó una calcemia de 10,7 mg/dl y se normalizaron el resto de los parámetros analíticos.

Comentario

La reaparición del raquitismo por deficiencia de vitamina D en Europa y Norteamérica se asocia principalmente a los niños de piel oscura con dietas vegetarianas estrictas, lactantes de piel oscura con lactancia materna exclusiva durante más de 3-6 meses de edad, neonatos prematuros e hijos de madres con deficiencia de vitamina D.

No solo el hecho de tener la piel pigmentada puede ocasionar el déficit de vitamina D, sino también largos periodos de tiempo en el hospital, menor tiempo en exteriores, la cultura del vestir, una fuerte protección solar, la zona residencial, etc.

Los niños son más susceptibles a los bajos valores de vitamina D durante el invierno comparado con los meses de verano, por consiguiente, el raquitismo florido se presenta a finales de invierno o principios de la primavera como nuestro caso.

El raquitismo debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los niños que presentan falta de crecimiento, retrasos del desarrollo y anomalías ortopédicas.

Tabla 3

Datos analíticos del paciente

Parámetros	Valor paciente	Valor referencia
Calcio	↓6,4 mg/dl	8,8-10,8 mg/dl
Fósforo	↓1,8 mg/dl	4-7 mg/dl
Magnesio	2 mg/dl	1,9-2,5 mg/dl
Paratohormona	287 pg/ml	15-65 pg/ml
25-hidroxivitamina D	↓16,16 nmol/ml	>30 nmol/ml

Figura 2

Radiografía de muñeca



Metáfisis
ensanchada,
separada,
acopada
y desflecada

El diagnóstico precoz es esencial, ya que la morbilidad puede ser minimizada si los niños son tratados antes de los 8 meses de vida. Aunque las recomendaciones actuales de la Academia Americana de Pediatría son de 400 UI de vitamina D para la prevención del raquitismo, debe considerarse suplementos de hasta 800 UI para los lactantes de piel oscura que viven a gran latitud.

Es importante señalar que, junto a la palpación habitual de la fontanela, se deben buscar las craneotabes por ser un signo precoz y muy frecuente en el raquitismo, además del rosario costal y el ensanchamiento de muñecas.

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Otro caso interesante⁽²⁵⁾ es el de un lactante de 4 meses de vida derivado al hospital por clínica de taquipnea, taquicardia y retraso ponderal en el último mes.

- Destaca en los **antecedentes personales** una gestación mal controlada, lactancia materna y controles de niño sano hasta los 3 meses de vida en ápex.
- En la **exploración clínica** se aprecia taquipnea, tiraje subcostal y aleteo nasal. Los tonos apagados y un soplo sistólico 1/6.
- En la **radiografía de tórax** se aprecia cardiomegalia y discreto aumento de la circulación pulmonar; **ecocardiograma** con dilatación ventricular izquierda y disfunción ventricular sistólica (fracción de eyección 47 %) y leve insuficiencia mitral y tricuspídea; en el **electrocardiograma**, trastorno de la repolarización en precordiales izquierdas.
- En la **analítica** presenta hipocalcemia con normofosforemia y fosfatasa alcalina elevadas. 25(OH)D baja en plasma y troponina T elevada.
- La **radiografía de muñeca** muestra una imagen típica de raquitismo.

Se ingresa al lactante en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con diagnóstico de miocardiopatía dilatada por hipocalcemia. Se instaura tratamiento cardiaco y suplementos de calcio y vitamina D.

La evolución clínica es favorable y el control ecográfico demuestra normalización de la fracción de eyección y mínima insuficiencia mitral y tricúspide. Se evidencia normalización en los parámetros analíticos.

La presentación clínica más frecuente del raquitismo es un síndrome óseo y muscular. La hipovitaminosis D es una causa poco frecuente de miocardiopatía dilatada y fallo cardiaco, pero reversible, por lo que hay que pensar en ello.

Es precisamente el impacto social que producen las deformidades asociadas al raquitismo el que motivó el interés y el inicio del estudio del sistema hormonal D, erróneamente calificado como hormona.

De hecho, las dosis de vitamina/hormona D recomendadas hasta hace poco están basadas en la cantidad de esta hormona que contiene aproximadamente la dosis de aceite de hígado de bacalao que se sabía evitaban su aparición.

Tras años en los que los avances y la mejora en la calidad de vida se acompañaron de una reducción de casos hasta su casi erradicación, recientemente estamos volviendo a asistir a un aumento del número de casos, especialmente en algunos

grupos sociales y asociados a ciertos hábitos del vestido, la no exposición solar y la ingesta insuficiente.

El presente caso informa de la gravedad que puede llegar a alcanzar una patología fácilmente evitable con sencillas medidas preventivas que se han repasado en este fascículo.

Dr. Esteban Jódar Gimeno

Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica.
Profesor Titular de Endocrinología
Hospital Universitario Quiron Madrid.
Universidad Europea de Madrid

Bibliografía

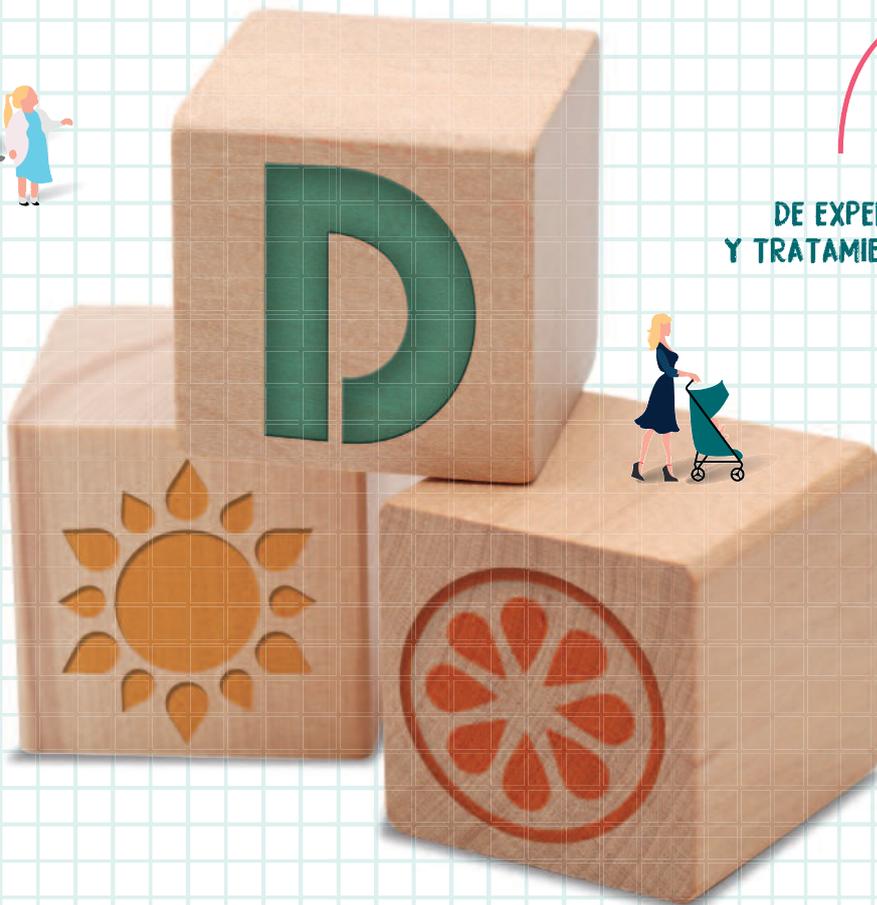
- (1). Clara Alonso Díaz, Noelia Ureta Velasco y Carmen Rosa Pallás Alonso y Grupo Previnfad/PAPPS Previnfad (AEPap)/PAPPS Infancia y adolescencia. Vitamina D Profiláctica. Agosto 2009.
- (2). Nelson. Tratado de Pediatría. 19ª Edición. Vol 1. p.213-222.
- (3). M. Cruz. Manual de Pediatría 3ª Edition. 11.10; 380-384.
- (4). Ultraviolet Radiation, Vitamin D and Health Report of the independent Advisory Group on Non-ionising Radiation March 2017.
- (5). Aguilar Diosdado M. Fisiología de la vitamina D. Fuentes, metabolismo y acciones biológicas. Med Clin Monogr (Barc) 2017;18(1):3-7.
- (6). López A, et al. Vitamina D profiláctica. Rev Ped Aten Primaria 2010 Vol XII. Nº47 Julio/Septiembre.
- (7). Togo A, Espadas Maciá D, Blanes Segura S, Sivó Díaz N, Villalba Martínez C. ¿Existe déficit de vitamina D en los niños de una ciudad soleada del Mediterráneo? An Pediatr 2016;84:163-9.
- (8). American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. Ultraviolet light: a hazard to children. Pediatrics. 1999;104:328-33.
- (9). Reichrath J. The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: how much solar UV exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer? Prog Biophys Mol Biol 2006;92(1):9-16.
- (10). Cabezuelo G, Vidal S, Abedelo A, Frontera P. Niveles de 25 hidroxivitamina D en lactantes. Relación con la lactancia materna. An Pediatr 2007;66:491-5.
- (11). Cabezuelo G, Abeledo A, Frontera P. Deficiencia de Vit D en una madre lactante y raquitismo grave en su hijo. An Pediatr 2005;63: 561-2.
- (12). Ares Segura S. Suplementación con Vitamina D en el niño con lactancia materna exclusiva. Evid Pediatr 2016;12:32.
- (13). Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, García Algar O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. An Pediatr 2012;77(4):279.e1-279.e10.
- (14). Pérez-Moneo A, Molina Arias M. La suplementación materna con vitamina D evita su deficiencia en el lactante. Form Act Pediatr Aten Prim. 2016;9:140-1.
- (15). Paraicio Vízuela A, López Sobaler AM, López Plaza B, Perea Sánchez JM, Ortega Anta RM. Ingesta de vitamina D en una muestra representativa de la población española de 7 a 16 años. Diferencias entre el aporte y las fuentes alimentarias de la vitamina D en función de la edad. Evid Pediatr. 2016;12:5216.- Nutr Hosp. 2013;28:1657-1665.
- (16). Martín Masot R, Ortega Páez E. No hay evidencia de que el uso de vitamina D mejore el control del asma. Evid Pediatr 2016;12:40.
- (17). Fares MM, Alkhaled LH, Mroueh SM, Akl EA. Vitamin D supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis. BMC Res Notes 2015;8:23.
- (18). Praena Crespo M. ¿Vitamina D para el tratamiento del asma? Evid Pediatr 2016;12:52.
- (19). Rivas Fernández MA, Ochoa Sangrador C. ¿Juega algún papel la vitamina D en las otitis de repetición? Form Act Pediatr Aten Prima 2015;8(2):97-2.
- (20). Rodríguez-Rodríguez E, Ortega RM, González-Rodríguez LG, López-Sobaler AM; UCM Research Group VALORNUT (920030). Vitamin D deficiency is independent predictor of elevated triglycerides in Spanish school children. Eur J Nutr 2011;50(5):373-8.
- (21). Gutiérrez Medina S, Gavela Pérez T, Domínguez Garrido MM, Blanco Rodríguez M, Garcés C, Rovira A, Soriano Guillen L. Elevada Prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles. Anales de Pediatría 2014: 80(4):229-35.
- (22). Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. University of Ottawa. Evidence-based Practice Center. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evidence report/Technology Assessment nº 158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1b.chapter.73328>
- (23). Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Pediatrics 2008;122(5):1142-52.
- (24). Ojeda MA, Ros C, Tomás JJ, Alcón J. Ardit Raquitismo carencial en un lactante de 5 meses. Servicio de Pediatría, Consorcio Hospital General Universitario Valencia, España
- (25). Póster P517. Miocardiopatía dilatada secundaria a hipocalcemia por raquitismo carencial. AEP 2007. 56 Congreso de la AEP.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 ml de solución (25 gotas) contiene 0,1 mg (100 microgramos) de calcifediol (6.000 UI de Vit. D). 1 gota contiene 4 microgramos de calcifediol (240 UI). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Gotas orales en solución. Líquido transparente, incoloro o ligeramente amarillento, viscoso y libre de impurezas visibles. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Adultos: Deficiencia de vitamina D, - Osteomalacia secundaria a enfermedad hepática, - Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides orales o anticonvulsivantes, - Osteodistrofia renal o hipocalcemia en insuficiencia renal. Niños: Deficiencia de vitamina D, - Raquitismo carencial, - Raquitismo resistentes. **4.2. Posología y forma de administración.** 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 se determinará según el tipo de paciente y la indicación terapéutica; se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. En general, la determinación de 25(OH)D se considera la mejor forma para diagnosticar la deficiencia. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En personas sanas, las concentraciones séricas suelen ser de 25 a 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol; una vez estabilizado este valor se interrumpirá el tratamiento o se disminuirá la dosis, pudiendo también administrar dosis de mantenimiento si se considera necesario. **Posología.** Las dosis recomendadas son: *Adultos* *Deficiencia de Vitamina D: de 1 a 3 gotas de Hidroferol gotas orales al día (entre 4 microgramos de calcifediol o 240 UI de vit. D y 12 microgramos o 720 UI). *Osteomalacia hepática: de 5 a 12 gotas al día (entre 20 y 50 microgramos de calcifediol). *Problemas óseos inducidos por fármacos anticonvulsivantes o por corticosteroides: de 2 a 6 hasta 10 gotas de Hidroferol gotas orales al día (entre 8 y 40 microgramos de calcifediol). *Osteodistrofia renal: la dosis usual en adultos es entre 12 y 25 gotas de Hidroferol gotas orales al día (entre 50 y 100 microgramos de calcifediol) o entre 25 y 50 gotas en días alternos (100- 200 microgramos de calcifediol). Si no se alcanzase una respuesta satisfactoria con la dosis inicial, puede ser incrementada a intervalos de 4 semanas. Existen otros medicamentos con presentaciones con mayor dosis que pueden ser empleados como alternativa cuando se requieren dosis elevadas de calcifediol o cuando se prefiera una administración más espaciada. **Población pediátrica. Niños** *Deficiencia de Vitamina D: 1 gota al día (4 microgramos o 240 UI). *Raquitismo carencial: de 1 a 2 gotas al día (de 240 a 480 UI), aumentando la dosis si no se obtiene una respuesta adecuada. *Raquitismo resistente: las dosis se administrarán progresivamente en función de los resultados y con vigilancia de la calcemia, calcuria y fosfatemia, pudiendo llegar a dosis de 65 gotas al día o en días alternos (260 microgramos), o incluso dosis mayores si fuese preciso. **Forma de administración.** Vía oral. Agitar antes de usar. Las gotas medidas con el cuentagotas se pueden echar a un vaso vacío y diluirse en algo de agua, leche o zumo. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6. - Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalciuria (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). - Litiasis cálcica. - Hipervitaminosis D. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** - Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero 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-colecalciferol 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-colecalciferol y de calcio. - **Insuficiencia hepática o biliar:** En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. - **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. - Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. - 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. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-dehidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. **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. - **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). Como medida de precaución, se debe evitar el uso de Hidroferol gotas orales durante el embarazo, a menos que se considere necesario, si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. **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 gotas orales no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7. Efecto 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Dado que calcifediol se encuentra normalmente en el organismo los únicos efectos adversos 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 sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia. **Trastornos cardíacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progresa se puede producir anorexia. **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). En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, se debe notificar a los sistemas de farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar 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.notificar.mec.es. **4.9. Sobredosis. Síntomas:** La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos periodos 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, 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, 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 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 niveles séricos de 25-OH-colecalciferol 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 de la vitamina D 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 D₂ 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 paratiroidea (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 paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. 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. **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 un 80 %. Distribución: El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25(OH)D reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (60 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. Eliminación: El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** 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.** Tricaprilato de glicerilo. Acetato de alfa-tocoferol. **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 5 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Frasco de vidrio topacio con tapón cuentagotas incorporado conteniendo 10 ó 20 ml de solución. **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 (Vizcaya). **8. NÚMERO (S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 55.315. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 1/07/1981. Fecha de la última renovación: 1/07/2011. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo/2013. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol gotas orales en solución 10 ml: 3,63 Euros (PVP); 3,78 Euros (PVP IVA). Hidroferol gotas orales en solución 20 ml: 6,62 Euros (PVP); 6,88 Euros (PVP IVA).

HIDROFEROL® 0,1 mg/ml

Gotas orales en solución

Calcifediol



DE EXPERIENCIA EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE LA HIPOVITAMINOSIS D



Calcifediol, la vitamina D siempre

American Academy
of Pediatrics



DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

La Academia Americana de Pediatría recomienda empezar con la suplementación de vitamina D 400 UI/día los primeros días de vida y continuar durante toda la infancia.*



= 240 UI



HIDRO71770005117

Bibliografía:

* Wagner CL, Greer FR, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. Pediatrics 2008;122:1142-52.

** Ficha técnica Hidroferol® Gotas.

 **FAES FARMA**