



CONTENIDO

1. INTOXICACIÓN POR VITAMINA D
2. SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE ROSIGLITAZONA

1. INTOXICACIÓN POR VITAMINA D

A través del Programa de Notificación Espontánea, también conocido como de Tarjeta Amarilla, se ha tenido conocimiento de dos casos de intoxicación grave por Vitamina D en lactantes, que provocaron su ingreso hospitalario, los pacientes ingresaban con síntomas de letargia, debilidad e hipotonía, y presentaban disminución del desarrollo pondoestatural, alteraciones y retraso psicomotor e hipercalcemia, alcanzando unos valores de 23mg/dl de calcio en sangre, descartadas otras posibles causas alternativas como hiperparatiroidismo, sarcoidosis, linfomas, etc, la intoxicación por vitamina D se perfila como la causa más probable.

La vitamina D es esencial para la absorción normal de calcio en el intestino y su déficit se asocia con raquitismo en niños y con osteomalacia en niños y adultos. En una revisión Cochrane¹ sobre las intervenciones para la prevención del raquitismo en niños nacidos a término, la conclusión a la que se llega es que resulta razonable ofrecer medidas preventivas para evitarlo y la dosis necesaria para ello parece ser 400 UI/día de vitamina D, valor con el que coinciden la Academia Americana de Pediatría² y generalmente aceptado. Por tanto, es práctica habitual recomendar en lactantes un consumo aproximado de 400 UI de vitamina D al día durante los 6 primeros meses de vida, como profilaxis a un posible raquitismo.

En el mercado se encuentran comercializadas dos fuentes de vitamina D, la vitamina D2 (ergocalciferol), que se comercializa combinada con otras vitaminas y en forma de complejos polivitamínicos y la vitamina D3 (colecalfiferol) que sí se encuentra comercializada como monofármaco, por lo que sería la ideal para utilizar con esta finalidad.

En las notificaciones comentadas aparece como medicamento sospechoso el Biominol A+D[®], se trata de un preparado comercializado desde 1951 compuesto

por retinol (vitamina A) y ergocalciferol (vitamina D2), cuya concentración de vitamina D supera la pauta recomendada por la Asociación Española de Pediatría, 1 sola gota que sería la dosis mínima que se podría administrar, equivaldría a 4.800 UI, si esto lo multiplicamos por 6 gotas día que es la pauta que se suele utilizar para la administración a dosis profilácticas de vitamina D3 en lactantes, el paciente estaría tomando 28.800 UI/día y no las 400 UI/día recomendadas. En general los preparados que contienen concentraciones superiores a 400 UI/gota, deben de prescribirse con precaución y en pacientes que hayan demostrado dicha necesidad (ej. malabsorción de grasas, anticonvulsivantes de forma prolongada) resultando esencial una supervisión médica directa con instrucciones explícitas debido al mayor potencial de sobredosis si se administran varias gotas por toma.

La vitamina D es una vitamina liposoluble y es tóxica a dosis elevada, aunque se necesita una ingesta prolongada de cantidades elevadas para que un individuo sano presente hipercalcemia. El exceso de vitamina D puede producir trastornos renales graves y un exceso de calcificación no sólo en los huesos sino en otros tejidos.

Dada la importancia de esta intoxicación por su gravedad y las secuelas que pueden derivarse de ésta, como puede ser una nefrocarcinosis, así como la dificultad del diagnóstico y la vulnerabilidad de la población afectada en la que se ha detectado, se ha considerado pertinente elaborar este boletín, en el que se incluye a continuación el suplemento informativo de la vitamina D elaborado por el CIEMPS.

1 Lerch C, Meissner T. Intervenciones para la prevención del raquitismo nutricional en niños nacidos a término (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.

Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

2 American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition, Section of Breast Feeding Medicine. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: New guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics*. 2003; 111:908-10.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE LA VITAMINA D

- ❖ **Disminución de la actividad de la vitamina D**
 - Deficiencia de vitamina D
 - Carencial
 - Secundaria a fármacos o a otras enfermedades
 - Alteraciones de la síntesis o actividad de la 1,25(OH)₂D
 - Hereditarias
 - ✓ Déficit de 1-alfa-hidroxilasa
 - ✓ Alteración de los receptores de la vitamina D o de los mecanismos pos-receptor
 - Adquiridas
 - ✓ insuficiencia renal
- ❖ **Aumento de actividad de la vitamina D**
 - Exceso de vitamina D
 - Exceso de 1,25(OH)₂D

DEFICIENCIA DE VITAMINA D:

Entre las manifestaciones clínicas encontramos:

- Raquitismo (niños)
 - Osteomalacia (adultos)
 - Osteoporosis (favorece su desarrollo)
- La deficiencia de vitamina D se puede prevenir con una ingesta nutricional suficiente de esta vitamina, actualmente se continúan documentando casos de raquitismo en lactantes, atribuibles a una ingesta insuficiente y a una disminución de la exposición a la radiación solar, en particular con lactantes alimentados exclusivamente al pecho y aquellos cuya piel es de pigmentación más oscura. La incidencia máxima de **raquitismo** se observa entre los 3 y 18 meses de edad con dos tipos de presentación:
- ✓ hipocalcemia sintomática (incluidas convulsiones) desarrollada durante los períodos de crecimiento rápido, con mayores demandas metabólicas, mucho antes de la presencia de cualquier hallazgo físico o prueba radiológica de la deficiencia de la vitamina.
 - ✓ Enfermedad crónica, con raquitismo y/o disminución de la mineralización ósea y normocalcemia o hipocalcemia asintomática

EXCESO DE VITAMINA D

La vitamina D es liposoluble, puede acumularse en el organismo y alcanzar valores potencialmente tóxicos si se administran altas dosis durante períodos prolongados de tiempo. La mayor actividad de la vitamina D incrementa la resorción ósea, con liberación de calcio del hueso a la sangre, y además aumenta la absorción intestinal de calcio.

Ambos mecanismos conducen a la aparición de **hipercalcemia**, con manifestaciones clínicas que incluyen: •anorexia •náuseas •estreñimiento •vómitos •agitación nerviosa •prurito •poliuria •polidipsia •daño renal •calcificaciones.

FORMAS:

- D2** (ergocalciferol, sintetizada por los vegetales)
- D3** (colecalciferol, sintetizada por los mamíferos)

FUENTES:

- a) Síntesis endógena (60-80%)
- b) Alimentos (5-40%): pescados azules, aceites de hígado de pescado, yema de huevo, alimentos suplementados (productos lácteos, zumos, cereales...)

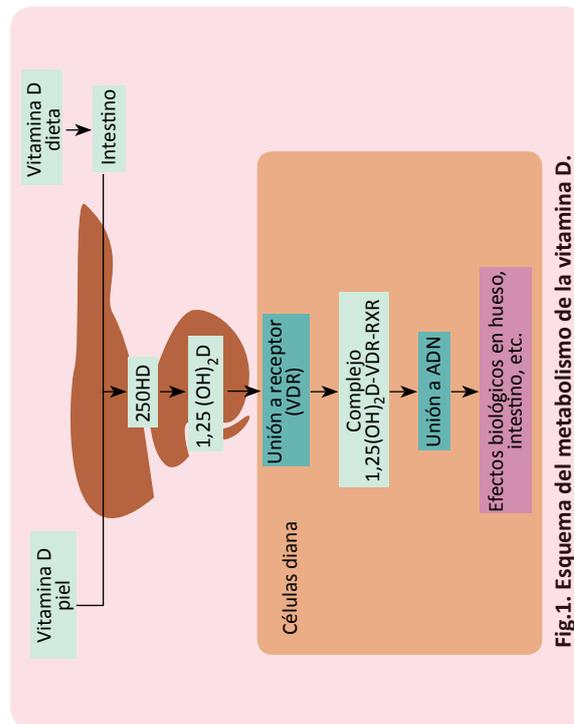


Fig.1. Esquema del metabolismo de la vitamina D.

FUNCIONES:

La vitamina D es fundamental en la homeostasis del calcio, regulando el metabolismo fosfo-cálcico y la mineralización ósea, en la que participan sus metabolitos activos (25-OH-D y 1,25-(OH)₂-D).

En la actualidad se le atribuyen otras posibles funciones como: estimulación de la producción de insulina, modulación de la función de linfocitos B y T activados, efectos de la contractilidad miocárdica, prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal, promoción de la secreción de TSH...

Contenido de vitamina D de algunos suplementos vitamínicos

Composición	Nombre comercial	Concentración de vit D	Cantidad Equivalente a 400 UI
Vit. D ₃ sol oleosa	Vitamina D ₃ Kern Pharma gotas	2000 UI/ml (1 ml=30 gotas)	6 gotas
Poliivit con vit D ₂	Protovit gotas	900 UI/ml (1 ml=24 gotas)	10-11 gotas (12 gotas=450 UI)
Poliivit + minerales con vit D ₂	Vitagama fluor gotas	200 UI/ml	2 ml
Poliivit + minerales con vit D ₂	Dayamineral gotas	1667,7 UI/ml	0,25 ml=10 gotas
Poliivit + minerales con vit D ₂	Redoxon complex Copm eferv	400 UI/comp	1 comp
Poliivit + minerales con vit D ₂	Rochevit grazeas	400 UI/comp	1 comp
Poliivit + minerales con vit D ₃	Micebrina comp	200 UI/comp	2 comp
Poliivit sin minerales con vit D ₃	Hidropolivit gotas o grazeas	600 UI/ml o 1660 UI(grazeas)	0,7 ml (19 gotas) o ¼ grazeas
Vitamina A+D	Biominol A+D	120.000 UI/ml	0.003ml

RECOMENDACIONES

- ❖ Academia Americana de Pediatría: consumo mínimo de 400 UI/día vitamina D desde nacimiento. Suplementar en casos de :
 - o Lactancia materna exclusiva
 - o Lactancia con fórmula enriquecida con consumo < 1 litro
- ❖ Sociedad de Pediatría Canadiense: suplementar con 400 UI/día de vitamina D
 - o RNT alimentados con lactancia materna exclusiva, si el nivel de vitamina D no es adecuado en la madre
 - o Incremento a 800 UI/día en invierno y zona norte país
- ❖ Programa de Actividades Preventivas de la semFYC: no se dispone de pruebas científicas para recomendar la profilaxis generalizada
 - o Aconseja 200-400 UI/día de vitamina D en lactantes con riesgo de déficit (prematuros, menores con piel oscura, lactantes con inadecuada exposición solar, lactantes con lactancia materna de madres vegetarianas estrictas)
 - o Se aconseja recoger información sobre hábitos de vida para identificar riesgo de déficit de vitamina D
- ❖ Programa de Atención al Niño y Adolescente (PANA): recomienda hasta el año de edad recoger información y aconsejar sobre profilaxis del raquitismo
 - o Aconseja suplementos de 400 UI/día de vitamina D en lactantes prematuros: desde los 15 días hasta el año.

NIÑOS DE ALTO RIESGO DE DÉFICIT DE VITAMINA D (MODIFICADO DE MUNNS)

1. Neonatos y lactantes pequeños

- Deficiencia de vitamina D materna (madres con escasa exposición solar, de piel oscura, que visten con velo, multiparas o con poca ingesta de vitamina D, vegetarianas estrictas)
- Lactancia materna
- Recién nacido pretérmino y recién nacido de bajo peso para la edad gestacional

2. Lactantes mayores y niños

- Disminución de la síntesis de vitamina D:
 - o Poca exposición solar
 - o Uso de factor de protección >8 (inhibe síntesis>95%)
 - o Piel oscura
 - o Velo, ropa, cristal ...
- Disminución de la ingesta de vitamina D:
 - o Lactancia materna exclusiva prolongada sin suplementación
 - o Nutrición pobre
- Ciertas condiciones médicas/enfermedades crónicas
 - o Mala absorción intestinal
 - Enfermedades de intestino delgado (enf. celiaca)
 - Insuficiencia pancreática (fibrosis quística)
 - Obstrucción biliar (atresia de vías biliares)
 - o Disminución de la síntesis o aumento de la degradación 25-OH-D o 1,25 (OH)₂-D
 - Enfermedades crónicas hepáticas o renales
 - Tratamiento con rifampicina, isoniazida, anticonvulsivantes

INGESTA DIARIA RECOMENDADA DE VITAMINA D PARA LACTANTES Y NIÑOS

La concentración sérica de 25-OH-D, define la insuficiencia o no de la vitamina D en adultos, sin embargo en lactantes y niños, no se ha alcanzado un consenso con respecto a la concentración sérica que defina esta insuficiencia. Por otra parte, se ha demostrado que una ingesta de 400 UI/día mantiene concentraciones séricas de 25-OH-D > 50 nmol/l en lactantes alimentados exclusivamente al pecho.

Estado de vitamina D en relación con los valores de 25(OH)-D

Estado de vitamina D	Valor de 25(OH)-D, nmol/l (ng/ml)
Deficiencia intensa	≤ 12,5 (5)
Deficiencia	≤ 37,5 (15)
Insuficiencia	37,5-50,0 (15-20)
Suficiencia	50-250^a (20-100)
Exceso	> 250 ^b (100)
Intoxicación	>375 (150)

^aLos datos en adultos indican que es deseable un valor >80 nmol (> 35 ng/ml)

^bLímite arbitrario

Equivalencias: 1 ng/ml de 25 (OH)D=2,5 nmol/l - 1 µg de vitamina D equivale a 40 UI

2. NOTA INFORMATIVA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (2010/12): SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE ROSIGLITAZONA.

Rosiglitazona es una tiazolidindiona indicada en el tratamiento de segunda línea de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes no controlados con los tratamientos de primera línea o intolerantes a los mismos. Se encuentra disponible como monofármaco (Avandia®) y asociado a metformina (Avandamet®) o a glimepirida (Avaglim®).

Tal y como informó la AEMPS en su nota 2010/08, rosiglitazona estaba siendo objeto de una re-evaluación, por parte del comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (CHMP) tras la publicación de nuevos estudios sobre los efectos cardiovasculares de rosiglitazona, entre los que cabe destacar el meta-análisis realizado por Nissen y col¹, que evalúa los resultados de 56 estudios, encontrando un incremento del riesgo de infarto de miocardio en los pacientes tratados con rosiglitazona (OR 1,28; IC95% 1.02-1.63), sin que aumente la mortalidad cardiovascular (OR 1,03; IC95% 0,78-1,36). En consecuencia, el balance beneficio-riesgo de rosiglitazona en sus indicaciones autorizadas resulta pues desfavorable, por lo que el CHMP² ha recomendado la suspensión de comercialización.

La suspensión de la autorización de comercialización de estos medicamentos está pendiente de la publicación de la correspondiente decisión de la Comisión Europea que es quién finalmente ejecuta dicha suspensión. Este periodo hasta la suspensión definitiva se estima aproximadamente en dos meses. Durante este tiempo los medicamentos con rosiglitazona estarán en las farmacias y los pacientes deberán acudir a su médico habitual para elegir la mejor alternativa de tratamiento.

La AEMPS comunica a los profesionales sanitarios que:

- Los medicamentos que contienen rosiglitazona (sola o en combinación con metformina o glimepirida) dejarán de estar disponibles en las farmacias en unos dos meses. La AEMPS informará de la fecha exacta a este respecto.

- Durante este periodo, no se deberá comenzar ningún tratamiento con rosiglitazona y se procederá a revisar el tratamiento de los pacientes que están actualmente recibiendo medicamentos que contienen dicho principio activo (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®).

- Es muy importante que los pacientes no interrumpan el tratamiento con rosiglitazona sin el correspondiente asesoramiento médico.

1 Nissen SE et al. Rosiglitazone revisited. An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. Arch Intern Med doi:10.1001/archinternmed.2010.207.

2 Puede consultarse la nota de prensa y el documento de preguntas y respuestas de la EMA en su página web (www.emea.europa.eu).

REACCIONES QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA.

Todas las reacciones adversas a medicamentos de las que tenga conocimiento durante la práctica habitual y en especial:

- **Reacciones adversas inesperadas** cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en su ficha técnica.
- **Reacciones adversas graves**, es decir, que ocasionen la muerte o ponen en peligro la vida, exijan la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen su discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación se tratarán también como graves aquellas que se consideren importantes desde el punto de vista médico.
- **Reacciones adversas a medicamentos nuevos** introducidos hace menos de cinco años en el mercado, **identificados por el triángulo amarillo**.
- **Reacciones adversas a medicamentos autorizados utilizados en condiciones diferentes a las autorizadas.**
- **Reacciones adversas a medicamentos no comercializados en España pero que se haya autorizado su importación.**

Se recuerda el deber de notificar con celeridad al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, incluidas aquellas derivadas de errores de medicación, mediante el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas (tarjeta amarilla), según el art. 53 de la ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y el art. 7 del RD 1344/2007 por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Teléfono: 968 36 66 45/44 - 968 375 266
Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es/ciemps>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas. DL. MU-1834-1993 ISSN: 1135-2647