



## **ANEXO 1: UTILIZACIÓN DE VITAMINA D EN PEDIATRÍA.**

**26 de marzo de 2019.**

**Autores: Santiago Manzano, Belén Rodríguez, Roi Piñeiro, Esmeralda Nuñez, Raquel Escrig, Lourdes Cabrera, Cristina Calvo.**

### **INTRODUCCION**

La vitamina D es una vitamina liposoluble y tiene dos formas primarias: colecalciferol (vitamina D3) y ergocalciferol (vitamina D2).

Existen pocas fuentes naturales de vitamina D en la dieta (aceites de hígado de pescado, pescados grasos y las yemas de huevo).

La fuente más importante se debe a la síntesis en las células epiteliales de la piel, y depende de la conversión de 7-dehidrocolesterol a vitamina D3 por la radiación ultravioleta B del sol.

Los suplementos de vitamina D pueden ser en forma de vitamina D2 (procedentes de plantas o levaduras) o vitamina D3.

La vitamina D es responsable de la homeostasis del calcio y el fósforo y se requiere para la mineralización y crecimiento normal del hueso.

### **MECANISMO DE ACCION**

Para que esto sea efectivo, la vitamina D se transporta unida a la proteína transportadora de vitamina D al hígado, en donde la 25-hidroxilasa convierte la vitamina D en 25-hidroxivitamina D (25-D, calcidiol). El paso final de la activación tiene lugar en el riñón, en donde la 1 $\alpha$ -hidroxilasa añade un segundo grupo hidroxilo, consiguiendo la 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol).

El calcitriol promueve la reabsorción renal de calcio, incrementa la absorción intestinal de calcio y fósforo, y aumenta la movilización del calcio desde el hueso al plasma. La síntesis de calcitriol aumenta con los niveles elevados de hormona paratiroidea y con los niveles bajos de fósforo. La hipocalcemia causa aumento de la hormona paratiroidea, la cual estimula la producción de calcitriol.

El receptor de la vitamina D está presente en numerosos tejidos de todo el cuerpo, su acción exacta no se comprende completamente. Hay evidencia que el calcitriol tiene un papel en el sistema inmune; y se ha visto que inhibe el crecimiento del cáncer y estimula la diferenciación celular.

### **FARMACOCINETICA**

El colesteciferol se administra oralmente. Los efectos clínicos máximos a las dosis habituales se observan a las 4 semanas.

La vitamina D de la dieta se absorbe por el tracto gastrointestinal en presencia de las sales biliares, e inicialmente se integra en los quilomicrones, que la transfieren lentamente a la proteína transportadora de vitamina D en el suero. La absorción de los quilomicrones en los tejidos adiposo y muscular, provoca la absorción de vitamina D en dichos tejidos. La absorción por el hígado y otros tejidos provoca que los suplementos de vitamina D tengan una vida media de 4 a 6 horas en el plasma. De todas maneras, los estudios han demostrado que la vida media en el cuerpo es de alrededor de 2 meses debido al almacenamiento en estos tejidos.

El colesteciferol está considerado una prohormona y en el hígado se convierte por la activación de un grupo de enzimas del citocromo P450 (CYP2R1, CYP27A1 y CYP27B1) a calcidiol que es la forma circulante más abundante de esta vitamina. Como la regulación de este paso de hidroxilación hepática es escasa, la determinación de 25-D (calcidiol) es la forma habitual de medir los niveles de vitamina D en un paciente. La vida media del calcidiol es de alrededor de 15 días.

Además el incremento de la concentración de calcidiol en suero no es lineal en respuesta al incremento de vitamina D ingerido y depende de la concentración basal de vitamina D y de la duración de la suplementación. Los incrementos de los niveles de calcidiol en suero mayores de 50 nmol/L requieren una mayor cantidad de vitamina D que cuando los niveles de calcidiol son menores de 50 nmol/L. El impacto sobre las concentraciones de calcidiol en suero es menor cuando las dosis son de al menos 1.000 UI/día de vitamina D comparadas con dosis menores (con dosis de vitamina D de 1.000 UI/día el incremento de la concentración de calcidiol en suero es de alrededor de 1 nmol/L por cada 40 UI de vitamina D; mientras que con dosis de 600 UI/día o menos, el incremento de calcidiol es de alrededor de 2,3 nmol/l por cada 40 UI de vitamina D).

En el riñón se transforma en la forma hormonal activa calcitriol, que tiene una vida media de 15 horas, a través del citocromo renal CYP27B1. Esta forma activa se almacena sólo en una pequeña proporción con respecto a las reservas de la vitamina D.

## **INDICACIONES**

- Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D.
- Prevención y tratamiento de la osteoporosis.
- Hipocolesterolemia familiar.
- Raquitismo hereditario vitamina D resistente.
- Hipoparatiroidismo.
- Síndrome premenstrual.
- Osteodistrofia renal.

Se debe monitorizar los niveles de calcidiol (25 vitamina D) para monitorizar la vitamina D en los tratamientos. Los niveles de calcitriol (1,25 vitamina D) no son un buen indicador de los depósitos de vitamina D, por su vida media corta y porque está influida por la hormona paratiroidea, el calcio y el fósforo.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al colesteciferol o alguno de sus excipientes.
- Hipercalcemia.
- Hipercalciuria.
- Cálculos renales.
- Hipervitaminosis D.
- Osteodistrofia renal con hiperfosfatemia.

## **PRECAUCIONES**

- No se deberían administrar dosis diarias superiores a 1.000 UI sin indicación médica. La administración excesiva de vitamina D durante un periodo largo de tiempo puede causar alteraciones patológicas, como consecuencia de la hipercalcemia.
- Los lactantes que reciben cantidades excesivas de vitamina D pueden tener molestias gastrointestinales, estreñimiento, fragilidad ósea y retrasos en el crecimiento.
- En todos los pacientes que reciben dosis elevadas de vitamina D se deben efectuar determinaciones del calcio sérico (al principio semanales y después mensuales).
- Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, emplear cuando esté indicado la mínima dosis efectiva. El colecalciferol puede no ser eficaz al precisar de la alfa-1-hidroxilación renal.
- Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, emplear cuando esté indicado la mínima dosis efectiva. El colecalciferol puede no ser eficaz al precisar de la 25-hidroxilación hepática.
- Los pacientes con malabsorción de grasas debido a síndromes de malabsorción, fibrosis quística, enfermedad de Crohn, algunas formas de enfermedad hepática, enfermedades de la vesícula biliar o del tracto biliar pueden precisar dosis altas de vitamina D debido a la disminución de la absorción intestinal.
- La suplementación de vitamina D en madres que están con lactancia materna entre 600 UI a 4.000 UI/día, aunque se ha demostrado un incremento en la concentración de vitamina D en la leche materna y un incremento de los niveles de calcidiol (25D) en el lactante, estos resultados no han sido validados y se debe seguir recomendando la suplementación en el lactante. Se deben monitorizar los niveles de calcio en el lactante con lactancia materna, cuando su madre tiene prescrita vitamina D en altas dosis.

## **INTERACCIONES FARMACOLOGICAS**

- En caso de tratamiento con glicósidos digitálicos: riesgo de arritmias cardíacas. Se necesita supervisión clínica y se recomienda monitorización electrocardiográfica y del calcio plasmático.
- Diuréticos tiazídicos: riesgo de hipercalcemia por disminución de la excreción urinaria de calcio.
- Disminuye la absorción de las tetraciclinas.
- Aumento de absorción de magnesio.
- Los anticonvulsivos (sobre todo fenobarbital y fenitoína) y barbitúricos pueden reducir el efecto de la vitamina D (por reducción de la hidroxilación hepática).

## **REACCIONES ADVERSAS**

En general, el uso de suplementos de vitamina D siguiendo las recomendaciones dietéticas no se asocia con reacciones adversas

La vitamina D puede causar efectos adversos en las sobredosis, cuyos síntomas se asocian con la hipervitaminosis (y la hipercalcemia resultante). En la mayoría de las ocasiones son causados por los análogos de la vitamina D (calcitriol, doxercalciferol, paricalcitol), en raras ocasiones por la vitamina D de los suplementos dietéticos (colecalciferol, ergocalciferol). De todas maneras, los pacientes que toman suplementos con altas dosis de vitamina D pueden tener: náuseas/vómitos, estreñimiento, pérdida del apetito, incremento de la sed (polidipsia), incremento de la frecuencia urinaria, cambios mentales/del comportamiento o irritabilidad, cefalea, fatiga o cansancio. También pueden observarse anorexia, pérdida de peso, poliuria y arritmias.

En estadios precoces de la toxicidad por vitamina D, la hipercalcemia es leve y la función

renal permanece normal. Cuando la toxicidad por la vitamina D se mantiene, la reabsorción ósea continua y los niveles de calcio aumentan produciendo una supresión de la hormona paratiroidea. La calcificación de los vasos y otros tejidos se asocia con hipervitaminosis prolongada. No hay datos que la toxicidad por vitamina D se asocie con cálculos renales. La muerte debida a intoxicación por vitamina D se debe a fallo renal y cardiovascular. Dosis prolongadas de vitamina D de 10.000 a 40.000 UI/día y concentraciones mantenidas de 25D de 500 a 600 nmol/L (200 a 400 ng/mL) se asocian con toxicidad por vitamina D. Los síntomas por toxicidad por vitamina D pueden empezar a aperecer con 4 semanas de ingestión continua. Debido a la larga vida de la vitamina D, los síntomas de toxicidad pueden ser prolongados. La excesiva exposición solar no produce toxicidad por vitamina D.

## **PRESENTACIONES COMERCIALES**

Según el CIMA (Centro de información de medicamentos de la AEMPS) hay 83 medicamentos comercializados con el compuesto colecalciferol/calcitriol. La mayoría de ellos indicados para adultos y suelen ser asociaciones con otras moléculas (calcio, ácido alendrónico, polivitamínico, etc.). Además hay dos resultados con ergocalciferol.

Tenemos que tener en cuenta que la vitamina D entra a forma parte de otros productos dietéticos como aportes nutricionales extras, asociados a probióticos, enriqueciendo alimentos; algunos de ellos bajo prescripción médica, pero la mayoría de ellos de venta libre.

Para su uso en pediatría como monofármaco sólo está comercializado:

- Gotas orales para administración diaria: Deltius y Thorens 10.000 UI/ml (1 gota contiene 200 UI); vitamina D3 Kern Pharma 2.000 UI/ml (3 gotas ó 0,1 ml contienen 200 UI)
- Ampollas bebibles para administración cada 6-8 semanas: Videsil 25.000 UI solución oral.

## **RECOMENDACIONES**

Los niños deben recibir suplementos de vitamina D al menos hasta los 12 meses de edad a una dosis de 400 UI/día. El producto debería contener un cuentagotas que no midiera más de 400 UI por dosis y la dosis se debe administrar directamente en la boca.

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios (médicos prescriptores):

- Seleccionar la presentación del medicamento adecuada para cada situación.
- Asegurarse de que la receta aparecen anotados con claridad tanto la presentación como la dosis por toma y frecuencia de administración. Confirmar que se está administrando correctamente el producto en las visitas médicas sucesivas. En el caso de recién nacidos y lactantes: explicar con claridad a los padres, tutores o cuidadores la pauta de administración del medicamento prescrito y asegurarse de que se ha entendido correctamente.
- Explicar los riesgos derivados de la sobredosis de vitamina D e instruir acerca de los síntomas sugestivos de la misma.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1- Notas de seguridad de la Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios sobre Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría. Fecha de publicación 19 de marzo de 2019.
1. Libro blanco de la nutrición infantil en España / Montserrat Rivero Urgell... [et al.] (coords.). — Zaragoza : Prensas de la Universidad de Zaragoza, 2015 530 p. : il. ; 25 cm ISBN 978-84-16515-24-0
2. Institute of Medicine (IOM), Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for

- Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
3. Vitamin D in European children-statement from European Academy of Pediatrics (EAP). European Journal of Pediatrics June 2017, Volume 176, Issue 6, pp 829-831.
  4. Vitamin D supplementation guidelines. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology Volume 175, January 2018, Pages 125-135.
  5. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Coelcalciferol. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>. Consultado en 21/3/2019.
  6. Greenbaum LA. Raquitismo e hipervitaminosis D. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, y col., eds. Nelson Tratado de Pediatría. 20ª Edición. Philadelphia: Elsevier; 2016:348-358. Greenbaum, pag 348-358.
  7. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr 2008;88(suppl):582S-6S.