

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 9, n.º 5 • octubre - diciembre 2011



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Hidroferol® (calcifediol): casos de hipercalcemia e hipervitaminosis D
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Hidroferol® (calcifediol): casos de hipercalcemia e hipervitaminosis D ■

El Hidroferol® es la única especialidad farmacéutica comercializada en España que contiene como principio activo el calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol. El calcifediol es el principal metabolito activo de la vitamina D₃ y un sustrato imprescindible para la síntesis del calcitriol (1,25 dihidroxicolecalciferol) en el riñón y en otros órganos y tejidos, donde actúa por mecanismos endocrinos o autoparacrinós. Es un fármaco comercializado en España desde finales de los años 70 y está indicado para el tratamiento de la osteopenia secundaria a hepatopatía, la osteomalacia, el síndrome de malabsorción de vitamina D, la tetania raquitógena, la espasmofilia, el hiperparatiroidismo, la hipofosfatemia familiar y la osteodistrofia renal. Es un medicamento de dispensación con receta médica. Se encuentra disponible en tres presentaciones farmacéuticas: Hidroferol® ampollas bebibles (16.000 UI de calcifediol), Hidroferol® choque 3 mg ampollas bebibles (180.000 UI) e Hidroferol® gotas (1 gota=240 UI). La posología recomendada varía según la edad del paciente y la enfermedad que origina el déficit.^{1,2}

La función principal de la vitamina D en el organismo es regular el metabolismo fósforo-calcio que es fundamental en múltiples funciones metabólicas, en la transmisión neuromuscular y la mineralización ósea. La vitamina D se sintetiza principalmente en la piel gracias a la radiación ultravioleta (UVB) que provie-

ne del sol; en menor cantidad se obtiene de algunos alimentos naturales, como el pescado rico en grasas, el queso, la yema de huevo y el hígado, y también de alimentos enriquecidos con vitamina D₂ (ergocalciferol) y vitamina D₃ (colecalfiferol), y del consumo de suplementos dietéticos. La vitamina D se transforma en el hígado en 25-hidroxivitamina D o calcifediol por una primera hidroxilación, y después en el riñón se vuelve a hidroxilar y pasa a 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol, que es la forma activa de la vitamina D.²⁻⁴

Diferentes situaciones pueden causar un déficit de vitamina D, como la disminución de la síntesis de esta vitamina en la piel por falta de exposición solar, una ingesta inadecuada, pacientes que tienen malabsorción intestinal, cuando hay pérdidas aceleradas de vitamina D y en los trastornos de la función renal que impiden el paso de la 25 hidroxivitamina D a la forma activa.^{3,5}

Entre las manifestaciones clínicas del déficit de vitamina D se encuentra el raquitismo en los niños, la osteomalacia en los adultos, y favorece el desarrollo de la osteoporosis al disminuir la absorción del calcio.^{2,4,5}

El calcifediol o 25 hidroxivitamina D tiene una semivida de eliminación de dos a tres semanas, por lo que se considera el mejor indicador para evaluar los depósitos de vitamina D en el organismo. Aunque en la población general no se recomienda hacer un cribado sistemático del déficit de vitamina D, sí que se recomienda estudiar la concentración plasmática de vitamina D si se sospecha un raquitismo o una osteomalacia para confirmar el déficit. Algunas guías también aconsejan determinarla en pacientes con un riesgo elevado de deficiencia de vitamina D si la dieta

es inadecuada, cuando la exposición solar es escasa, en caso de malabsorción intestinal, de insuficiencia renal, de hepatopatía grave, si el paciente toma un fármaco antiepiléptico, en pacientes de edad avanzada o cuando se diagnostique una osteoporosis. Se considera que concentraciones plasmáticas de calcifediol entre 30 y 70 ng/ml son las más adecuadas.^{4,6-9} Pacientes con cifras por debajo de 10 ng/ml tienen un déficit grave de vitamina D, y entre 20 y 30 ng/ml se considera un estado subóptimo. En la mayoría de estudios no se ha observado toxicidad cuando las concentraciones de calcifediol han sido inferiores a 100 ng/ml, el umbral de toxicidad se ha establecido a partir de unos 200 ng/ml, que equivalen a una ingesta prolongada de vitamina D entre 10.000 y 40.000 UI al día.^{4,6-9}

La cantidad diaria de vitamina D que necesita el organismo para mantener concentraciones adecuadas varía según la edad. En la tabla siguiente se incluyen el promedio de ingesta diaria de vitamina D expresado en unidades internacionales (UI) recomendado por el Comité de Nutrición y Alimentos del *National Institute of Health* (NIH) de Estados Unidos, así como los límites máximos diarios recomendados de vitamina D.^{4,6-8}

En el Reino Unido la dosis diaria recomendada de vitamina D es de 400 UI (10 µg) al día en adultos, de 280 UI (7 µg) en niños entre los 6 meses y los 3 años, y de 340 UI (8,5 µg) al día en niños menores de 6 meses. El aporte único de estas cantidades sin una correcta exposición solar es insuficiente para mantener unos niveles correctos de vitamina D y prevenir el raquitismo y la osteomalacia, por lo que recientemente algunas sociedades científicas han aumentado la recomendación de la ingesta de vitamina D.¹⁰

En Europa una modificación reciente de la directiva 2008/100/CE relativa al etiquetado sobre las propiedades nutritivas de los productos alimenticios, establece una cantidad diaria recomendada de 200 UI (5 µg) de vitamina D.¹¹

La intoxicación por vitamina D es muy rara; se necesita una ingesta prolongada de cantidades elevadas de esta vitamina o la ingesta concomitante de dosis altas de calcio. En casi todos los casos de toxicidad por vitamina D la sobredosificación constituye la causa. La hipervitaminosis D es más frecuente en niños tratados con dosis altas de vitamina D, aunque también se observa en adultos. Los síntomas se relacionan con la hipercalcemia causada por el exceso de vitamina D, como debilidad, fatiga, náuseas, vómitos y estreñimiento, la hipercalciuria, como poliuria y cálculos urinarios, los depósitos de calcio en tejidos blandos como el riñón (nefrocalcinosis), vasos sanguíneos,

pulmón y corazón, y pueden llegar a ocasionar arritmia, coma y parada cardíaca.²⁻⁵

Es difícil establecer las necesidades exactas de vitamina D, dado que no se dispone de un método que predetermine la dosis que hay que administrar. En general, la toxicidad asociada al consumo de suplementos de vitamina D es poco frecuente. Sin embargo, recientemente ha habido un aumento del número de casos publicados de intoxicación por esta vitamina, en los que pueden haber influido varios factores. Dado que la vitamina D tiene un papel relevante en el organismo y la idea creciente de que las concentraciones de vitamina D son inadecuadas en una proporción importante de la población ha favorecido la prescripción de suplementos de esta vitamina y también ha aumentado su consumo por iniciativa de los pacientes. Además, es preciso destacar que entre la población existe la falsa creencia de que los suplementos vitamínicos son inocuos.^{2,4}

En la mayoría de casos publicados la intoxicación es debida a una sobredosificación. En Estados Unidos la mayor parte han sido por un error en el proceso de fabricación y en el etiquetado de los suplementos dietéticos de venta libre.¹²⁻¹⁵ Aunque esto no se ha constatado en nuestro medio con el gran número de complementos alimenticios comercializados, no se puede descartar que haya también casos de sobredosis por diferentes errores como los citados anteriormente, o incluso en la toma del producto.

En 2010, en Holanda, se publicaron los casos de dos mujeres de 73 y 75 años que ingresaron en el hospital por una hipercalcemia grave tras haber tomado, por iniciativa propia, un suplemento de vitamina D₃ según las recomendaciones del producto (150 UI al día). La Agencia de seguridad alimentaria holandesa realizó un análisis del producto que reveló concentraciones de vitamina D entre 100 y 1000 veces más de las que constaban en la información sobre su composición.¹¹

En 2011 se ha publicado otro caso de una mujer de 70 años a quién se había prescrito para una osteoporosis, carbonato cálcico 1.500 mg al día y colecalciferol 1.000 UI al día. Tres meses después del inicio del tratamiento fue hospitalizada por una hipercalcemia grave, insuficiencia renal e hipervitaminosis D. En este caso, debido a un error de dispensación, la paciente había tomado un preparado que contenía 50.000 UI de ergocalciferol. Es preciso destacar que también tomaba por su cuenta dos suplementos nutritivos que contenían vitamina D₃ y calcio, y que la paciente había recibido una dosis diaria total de 50.400 UI de vitamina D₃ y 3.100 mg de calcio.¹³

	Ingesta diaria de vitamina D (UI)	Límites máximos diarios recomendados de vitamina D
lactantes hasta los 12 meses	400 UI	1.000 a 1.500 UI
niños a partir de un año, adolescentes, adultos hasta 70 años, mujeres embarazadas o en período de lactancia	600 UI	niños de 1 a 8 años 2.500-3.000 UI niños mayores de 9 años, adolescentes, adultos y mujeres embarazadas o en período de lactancia 4.000 UI
adultos mayores de 70 años	800 UI	

Hasta octubre de 2011, en el SEFV se han recibido 27 notificaciones espontáneas con Hidroferol® como medicamento sospechoso que describen un total de 159 reacciones adversas. Los trastornos más frecuentemente notificados han sido los del metabolismo y la nutrición (14), del sistema nervioso (11), trastornos generales (9) y los gastrointestinales (8). De las 27 notificaciones, 10 (37%) describen uno o más trastornos del metabolismo y la nutrición: hipercalcemia (7 casos), hipercalcemia e hipervitaminosis D (2) e hipervitaminosis D (2). Cuatro casos [hipercalcemia (3) e hipervitaminosis D (1)] han sido a causa de una sobredosis accidental en el contexto de un error de medicación. Es preciso destacar que tres de estos casos eran pacientes con insuficiencia renal crónica, 3 fueron graves, requirieron ingreso hospitalario y se recuperaron tras la retirada del Hidroferol®.

■ Conclusión

La intoxicación por vitamina D representa un riesgo de hipercalcemia grave. La idea de que en la población general las concentraciones de vitamina D no son adecuadas, junto con la creencia de inocuidad de los suplementos vitamínicos favorece su consumo e infravalora su riesgo. Hay que informar adecuadamente a los pacientes de este riesgo, sobre todo si toman a la vez otros suplementos que contengan vitamina D y/o calcio, y estar atentos a la aparición de signos o síntomas de intoxicación.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/dir88/doc4892.html>

■ Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y riesgo de cáncer

En octubre pasado la AEMPS informó de los resultados de la revisión que han realizado tanto el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), como el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS, sobre el posible riesgo de cáncer asociado al uso de los ARA II. La revisión se inició a raíz de la publicación de un metanálisis de ensayos clínicos en el que se observó un ligero aumento del número de casos de cáncer, sobre

Ante un caso de sospecha de toxicidad asociado al uso de medicamentos u otros preparados que contienen vitamina D y/o calcio, se debe notificar en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Bibliografía

- 1 Hidroferol®. Bot Plus. Versión 4.4.0. Octubre 2010.
- 2 Quesada Gómez JM. Insuficiencia de calcifediol (25OHD). Implicaciones para la salud. *Drugs today* 2009;45(suppl A):1-31.
- 3 Harrison Principios de Medicina Interna, 17th ed. McGraw-Hill Interamericana, S.A. Méjico. 2009.
- 4 Prieto-Alhambra D. Medicamentos con vitamina D: ¿para quién y por qué? *Butll Inf Ter* 2011;6:34-8.
- 5 Intoxicación por vitamina D. *Boletín farmacovigilancia Región de Murcia* 2010:14.
- 6 Dietary supplement Fact Sheet: Vitamin D. Office of Dietary Supplements, National Institute of Health. Disponible en <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminmind> (consultado 03/11/2011).
- 7 Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Institute of Medicine of the National Academies. Disponible en www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx (consultado 03/11/2011).
- 8 Summary guideline. Vitamin D guidance. Barts and the London. Clinical effectiveness group. Disponible en <http://www.icms.qmul.ac.uk/chs/Docs/42772.pdf> (consultado 03/11/2011).
- 9 Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010;85:752-8.
- 10 Pearce S, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010;340: b5664.
- 11 Directiva 2008/100/CE de la comisión de 28 de octubre de 2008 por la que se modifica la Directiva 90/496/CEE del Consejo, relativa al etiquetado sobre propiedades nutritivas de los productos alimenticios, en lo que respecta a las cantidades diarias recomendadas, los factores de conversión de la energía y las definiciones. *DO L 285 de 28.10.2008*, p. 9-12.
- 12 Klontz KC, Acheson DW. Dietary supplement-induced vitamin D intoxication. *N Engl J Med* 2007;357:308-9.
- 13 Kaptein S, Risselada AJ, Boerma EC, Egbers PH, Nieboer P. Life threatening complications of vitamin D intoxication due to over-the-counter supplements. *Clin Toxicol* 2010;48:460-2.
- 14 Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, et al. Vitamin D intoxication severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol* 2011, 14 septiembre.
- 15 Jacobsen RB, Hronek BW, Schmidt GA, Schilling ML. Hypervitaminosis D associated with a vitamin D dispensing error. *Ann Pharmacother* 2011

todo de pulmón, en pacientes tratados con ARA II, sin que se observara un aumento de la mortalidad por cáncer o por otras causas. Las limitaciones metodológicas de este metanálisis y la posterior publicación de tres nuevos metanálisis y de tres estudios epidemiológicos en los que no se observó incremento del riesgo de cáncer ni de la mortalidad por cáncer, no permiten establecer una relación causal. Se ha concluido que la relación beneficio-riesgo de estos medicamentos se mantiene favorable en las condiciones de uso autorizadas.

Encontrarán más información en:

www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_18-2011.pdf

■ Citalopram, escitalopram y alargamiento del intervalo QT

La AEMPS, en dos notas informativas de octubre y diciembre de 2011, informó del riesgo de alargamiento del intervalo QT y de arritmias asociado al uso de citalopram y escitalopram. Este riesgo fue identificado en dos ensayos clínicos multicéntricos controlados con placebo en adultos sanos que habían recibido, en uno de ellos, 20 y 60 mg al día de citalopram; y 10 y 30 mg

al día de escitalopram en el otro. Los resultados mostraron que ambos medicamentos producen un alargamiento del QT y que este efecto depende de la dosis.

A causa de este riesgo, la dosis máxima diaria recomendada de citalopram pasa a ser de 40 mg, y en pacientes ancianos o con disfunción hepática la dosis máxima no debería superar los 20 mg al día. En cuanto al escitalopram, la dosis máxima diaria recomendada pasa a ser de 10 mg en pacientes mayores de 65 años. Se contraindica el uso de citalopram y escitalopram en pacientes con antecedentes de intervalo QT alargado, con síndrome de QT largo congénito y en combinación con otros medicamentos que alarguen el QT. También se recomienda precaución en pacientes con factores de riesgo de *torsade de pointes*.

Encontrarán más información en:

www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NIMUH_19-2011.pdf

www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NIMUH_23-2011.pdf

■ Restricciones de uso de la metoclopramida en niños y adolescentes

La AEMPS informó sobre las nuevas condiciones de autorización de la metoclopramida, a raíz de una evaluación europea del uso de medicamentos en población pediátrica. El uso de metoclopramida se contraindica en niños menores de 1 año y no se recomienda en niños y adolescentes entre 1 y 18 años. Las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen metoclopramida se actualizarán para incluir esta información de seguridad.

Encontrarán más información en:

www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NIMUH_20-2011.pdf

■ Dabigatrán (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia

El dabigatrán (Pradaxa®) es un anticoagulante oral inhibidor de la trombina, y puede producir hemorragias. Dada su eliminación principalmente por vía renal, la insuficiencia renal (IR) es un importante factor de riesgo de hemorragia asociado a su uso.

Recientemente, en Japón, se notificaron algunos casos mortales de hemorragia en pacientes de edad avanzada (70-100 años), algunos de ellos con IR grave, tratados con dabigatrán. Aunque la IR grave ya es una contraindicación de uso en Europa, las agencias europeas revisaron los casos notificados de hemorragia asociados a dabigatrán. De acuerdo con esta revisión, el CHMP concluyó que se debe insistir en que no deben tratarse con dabigatrán pacientes con IR grave y que es necesario ajustar las dosis según el grado de deterioro de la función renal para minimizar el riesgo de hemorragia.

La AEMPS informó del riesgo de hemorragia asociado a dabigatrán y las nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal, que incluyen el cálculo del aclaramiento de creatinina (ClCr) antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán, para identificar a los pacientes con IR grave (ClCr < 30 ml/min) en los que está contraindicado. En los pacientes tratados, se debe evaluar la función renal en situaciones clínicas en las que se pueda alterar la función renal (hipovolemia, deshidratación, uso concomitante de otros fármacos). En pacientes mayores de 75 años o con IR moderada o leve, la función renal se debe evaluar como mínimo una vez al año. También se recomienda tener en cuenta otros factores de riesgo de hemorragia, y seguir las precauciones de uso y las posibles interacciones farmacológicas descritas en la ficha técnica.

Encontrarán más información en:

www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NIMUH_21-2011.pdf

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Carles Constante.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria García, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003

<http://medicaments.gencat.cat>