

# INTOXICACIÓN POR VITAMINA D EN NIÑOS Y SUS EFECTOS EN EL RIÑÓN: REPORTE DE CASO.

**Intoxication by vitamin d in children and their effects in the kidney: case report.**

Reyner Loza-Munarriz<sup>1</sup> Lilian Sánchez-Vásquez<sup>2</sup>

## RESUMEN

La intoxicación por vitamina D puede ser frecuente en nuestro medio y no hay casos reportados al respecto. A pesar de ello, está descrita como la causa más frecuente de hipercalcemia iatrogénica en niños y cursa con los signos y síntomas relacionados. Se reporta el caso de un niño a quien se le administró un suplemento vitamínico, que le ocasionó intoxicación por Vitamina D y falla renal aguda. La recuperación del paciente y la normalización de los valores de parathormona y calcio sérico demoraron varias semanas. Este sería el primer caso reportado de Hipervitaminosis D en la literatura nacional.

**Palabras claves:** hipervitaminosis D, intoxicación por vitamina D, hipercalcemia iatrogénica.

## ABSTRACT

Vitamin D poisoning can be frequent in our environment and there are no reported cases. Despite this, it is described as the most frequent cause of iatrogenic hypercalcemia in children and it is associated with the related signs and symptoms. We report the case of a child who was given a vitamin supplement, which caused vitamin D poisoning and acute renal failure. Recovery of the patient and normalization of parathyroid hormone and serum calcium took several weeks. This would be the first reported case of Hypervitaminosis D in the national literature.

**Key words:** hypervitaminosis D, vitamin D poisoning, iatrogenic hypercalcemia

## INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una hormona de esteroide, con evidencias de sus efectos beneficiosos más de su participación del metabolismo calcio y fósforo. Como consecuencia de esto, ha habido un resurgimiento en el aumento con preparaciones conteniendo suplementos de vitamina D.

El uso de suplementos también ha ocasionado un incremento de reportes de intoxicación por vitamina D, la mayoría (75%) de los reportes publicados desde 2010. Muchos de estos casos se ha descrito que son como consecuencia de una prescripción inadecuada, y el uso de preparaciones de venta libre en dosis altas o preparaciones sin licencia.<sup>1</sup>

Los casos reportados de intoxicación se relacionan con errores en la fabricación, formulación o prescripción; implica una alta ingesta total en el rango de 240,000

a 4,500,000 UI; y se describe complicaciones como hipercalcemia grave, hipercalciuria o nefrocalcinosis.

La ingesta de vitamina D que produce exceso o intoxicación y la gravedad de la hipercalcemia correspondiente no se han establecido claramente en pediatría. Por lo tanto, es necesario examinar los casos actuales de intoxicación para determinar las asociaciones entre las concentraciones séricas de 25OHD y la hipercalcemia.<sup>2</sup>

Por todo esto se reporta el caso de intoxicación por vitamina D causante de hipercalcemia en un niño de 12 años quien recibió el tratamiento con suplementos de vitamina D, con efectos sobre el riñón por lo que consideramos importante reportarlo.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 12 años, sin antecedentes de interés, presenta un tiempo de enfermedad de una semana, caracterizado por mareos, náuseas, vómitos, astenia e hiporexia, por lo cual acude a emergencias, en el examen físico solamente se encuentra leve palidez, decaimiento y, los signos vitales son estables, los análisis solo mostraron Velocidad de sedimentación globular acelerada y es dado de alta; al persistir los síntomas acude nuevamente con las mismas molestias. Por la persistencia de vómitos es evaluado por gastro pediatría, siendo sometido a una endoscopia donde solo se demuestra gastritis erosiva. Por lo que se decide su hospitalización y el examen físico mostro presión arterial 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca 54 latidos /min, peso: 41 kg, talla 1.53 m. La evaluación de laboratorio mostro en el Hemograma: Leucocitos:  $6 \times 10^3/\text{mm}^3$  (Segmentados

1. Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Cayetano Heredia, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

2. Unidad de Pediatría, Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, Lambayeque, Perú

46%, Linfocitos 41%, Eosinófilos 8% Monocitos 5%) Hematíes:  $4.35 \times 10^6/\text{mm}^3$  Hemoglobina: 12.6 g/dL, Hematocrito: 36.4% Recuento de Plaquetas:  $249 \times 10^3/\text{mm}^3$ , VSG (Velocidad de sedimentación globular): 20 mm/h, PCR (Proteína C reactiva): 4.1 mg/dl, TGO (Aspartato Aminotransferasa): 23 U/l, TGP (Alanina Aminotransferasa): 13 U/l, Creatinina: 1 mg/dl; Urea: 52 mg/dl; Sodio 139 mEq/L; Potasio: 4.15 mEq/L; Cloro: 100.4 mEq/L; Calcio total 14.8 (mg/dL), Fosforo Inorgánico : 4.6 mg/dL; Magnesio: 2.06 mg/dL. La electrocardiografía mostró bradicardia sinusal con bloqueo auriculoventricular de primer grado. Por la presencia de hipercalcemia y retención nitrogenada se solicitó una ecografía renal el cual mostró un incremento de la ecogenicidad del parénquima de ambos riñones de forma difusa, sugiriendo nefropatía difusa de etiología a determinar. Se sospecha de intoxicación vitamínica, se amplía la historia clínica y encontró que el paciente había estado consumiendo un suplemento, indicado por un médico homeopático, había recibido en total 12 ampollas de Raquiferol® (Cada frasco ampolla de 10 mL contiene: Colecalciferol (vitamina D3) 600 000 U.I. (15 mg)), 12 ampollas bebibles de Adecerol® (Cada frasco ampolla (10 mL) contiene: Retinol palmitato (vit. A) 50 000 U.I.; Ergo calciferol (Vit. D2) 150 000 U.I.; Ácido ascórbico (Vit. C) 1 g).

función renal recuperó paulatinamente durante las semanas siguientes, así como los valores de calcio, sin embargo, los niveles de vitamina D todavía se mantienen elevados 6 meses después de la intoxicación. (ver Tabla N° 1). En la ecografía renal de control que se realizó 3 semanas después se encontró leve incremento de la ecogenicidad del parénquima de ambos riñones de forma difusa, que ha disminuido considerablemente con respecto al estudio anterior, el resto de la evaluación ecográfica de las vías urinarias se observaron dentro de límites normales.

## DISCUSIÓN

En la actualidad la vitamina D está considerada como una prohormona biológicamente inactiva que, para activarse, debe pasar por dos hidroxilaciones sucesivas: primero en el hígado, formando la 25-hidroxivitamina D (25-OHD3), denominada calcidiol; después en los riñones, formando sus dos principales metabolitos: la  $1\alpha,25$ -dihidroxivitamina D [ $1\alpha,25$ -(OH) $2\text{D}_3$ ], conocida como calcitriol, y la  $24\text{R},25$ -dihidroxivitamina D3 [ $24\text{R},25$ -(OH) $2\text{D}_3$ ], también conocido como 24-hidroxicalcidiol.<sup>3,4</sup>

Una de las principales funciones de la vitamina D es ejercer una acción hormonal, que está dirigida a los órganos que regulan el metabolismo de calcio

**Tabla N° 1: Evolución de los Exámenes auxiliares realizados al paciente.**

|                                                           | 13/02/2018 | 27/02/18 | 08/03/18 | 24/04/18 | 25/06/18 | 1/08/2018 |
|-----------------------------------------------------------|------------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Hemoglobina g/l                                           | 12.6       | 12.8     | 11.4     | 11.4     | 12.1     | 11.8      |
| Urea mg/dl.                                               | 56         | 70       | 47       | -        | 41       | 40        |
| Creatinina sérica mg/dl.                                  | 1.4        | 1.7      | 1.3      | -        | 0.8      | 0.7       |
| Depuración de creatinina ml/min/1.73m <sup>2</sup> sc/día | -          | 54       | 65.5     | -        | 80.2     | 114       |
| Calcio (orina 24 hora) mg/dl                              | -          | 630      | 522      | 63       | 66       | 336       |
| PTH intacta pg./dl                                        | -          | -        | 5.0      | -        | 46       | 48        |
| Vitamina D (25 OH hidroxivitamina D) UI                   | 675.9      |          | 497      | 238      | 154      | 142       |
| Calcio Total mg/dl.                                       | 14.8       | 13.6     | 12.1     | 9.7      | 9.5      | 9.2       |
| Fosforo inorgánico mg/dl.                                 | 4.4        | 3.5      | 3.3      | -        | 5.5      | 4.5       |
| Volumen total Orina 24 horas ml/24 horas                  | 3000       | 3200     | 3000     | 1400     | 930      | 2330      |

**Fuente:**

Obsérvese la presencia de anemia, así como alteración de la función renal, poliuria, hipercalcemia, cuyos valores fueron mejorando en las semanas siguientes tras el tratamiento instaurado.

Con estos datos se confirmó la intoxicación de vitamina D y se inició el tratamiento que consistió en hidratación enérgica con solución salina al 0.9% y diuréticos de asa tipo furosemida 1mk/kg/dosis endovenosa cada 8 horas.

La evolución del paciente fue favorable, pues la

y de fosforo. Pues promueve la modelación ósea, teniendo efecto directo sobre los condrocitos y osteoblastos, con la subsiguiente diferenciación y formación de hueso, teniendo una asociación directa con la parathormona (PTH). Asimismo, tiene efectos autocrinos y paracrinos en otros

tejidos como piel, próstata, ganglios linfáticos, intestino, mama, páncreas, médula espinal, cerebro, placenta, o sistema cardiovascular. En estos tejidos existe actividad de la 25-hidroxilasa, enzima que cataliza la reacción de conversión de vitamina D a su forma activa, y presencia del receptor de vitamina D (VDR).<sup>5</sup>

El mecanismo de acción de la vitamina D, implica la interacción de varios factores en su formación e incorporación en el organismo, hasta que es metabolizada a la forma activa para realizar su efecto a través de la activación del receptor VDR.

La vitamina D se puede incorporar en la dieta, como ergo calciferol (vitamina D<sup>2</sup>) o colecalciferol (vitamina D<sup>3</sup>) según sea de origen vegetal o animal respectivamente. Sin embargo, más del 90 % de la vitamina D es sintetizada en la piel a partir de 7-dehidrocolesterol por reacciones de isomerización por la acción de luz UVB. Factores ambientales como la época estacional, exposición diaria al sol, nubosidad, contaminación, altitud, nutrición, factores genéticos y hormonales, edad y pigmentación de la piel afectan las concentraciones de vitamina D en el organismo.<sup>7</sup>

Existe una regulación por retroalimentación de la 25-hidroxilasa hepática, y el hígado tiene la capacidad de metabolizar el 25 (OH) D a metabolitos inactivos. Esto se logra mediante el sistema P450 y se mejora con alcohol, barbitúricos y fenitoína. Sin embargo, es insuficiente para prevenir la intoxicación por vitamina D luego de la ingestión de grandes cantidades de vitamina D.

La ingesta adecuada estimada para bebés de hasta 12 meses es de 400 unidades internacionales (10 mcg) al día. La suplementación con vitamina D se debe administrar a los bebés que son amamantados exclusivamente porque el contenido de vitamina D de la leche humana es bajo. La Sociedad de Endocrinología Pediátrica recomienda la administración de suplementos de 400 unidades internacionales diarias de vitamina D a los pocos días del nacimiento de los bebés que son amamantados exclusivamente<sup>4</sup>. La mayoría de las fórmulas para lactantes contienen al menos 400 unidades internacionales por Litro de vitamina D, por lo que los bebés alimentados con fórmula también necesitarán suplementos para alcanzar este objetivo, a menos que consuman al menos 1000 ml diarios de fórmula.

Para niños de 1 a 18 años y adultos hasta la edad de 70 años es de 600 unidades internacionales (15 mcg) al día<sup>9</sup>. Para las madres embarazadas y lactantes, recomienda 600 unidades internacionales (15 mcg) por día.

El "nivel tolerable de ingesta máxima" para la vitamina D es 100 microgramos (4000 unidades

internacionales) al día para adultos sanos y niños de 9 a 18 años.

La intoxicación con vitamina D generalmente ocurre después del uso inapropiado de preparaciones de vitamina D. Puede ocurrir en dietas que consumen "mega dosis" de suplementos o en pacientes que toman terapia de reemplazo de vitamina D por malabsorción, osteodistrofia renal, osteoporosis o psoriasis. La intoxicación por vitamina D se ha documentado en adultos que toman más de 60,000 unidades internacionales por día<sup>5</sup>.

Hay informes de casos han descrito la hipervitaminosis D debido a errores en la fabricación, formulación o prescripción, incluida la leche fortificada e inadvertidamente con vitamina D. La exposición prolongada de la piel a la luz solar no produce cantidades tóxicas de vitamina D<sup>3</sup> (colecalciferol), debido a la foto conversión de provitamina D3 y vitamina D<sup>3</sup> a metabolitos inactivos.<sup>6</sup>

Durante la intoxicación, las concentraciones altas de 25OHD o de 1,25 (OH) 2 D libre conducen a hipercalcemia al aumentar la absorción intestinal de calcio y la resorción ósea. Por lo cual se observan los signos y síntomas de la hipercalcemia y puede originar trastornos neurológicos, cardiovasculares y renales. La hipercalcemia se asocia con un cuadro clínico variable: manifestaciones generales (astenia, somnolencia), gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia), neuropsiquiátricas (dolor de cabeza, confusión, psicosis, coma), cardiovascular (presión arterial alta, arritmias cardíacas), esquelético (dolor y desmineralización), insuficiencia renal (insuficiencia renal, poliuria-polidipsia, litiasis urinaria y nefrocalcinosis en enfermedades crónicas).<sup>7,8</sup>

Las manifestaciones clínicas de nuestro paciente fueron mareos, náuseas, vómitos, astenia e hiporexia, y el laboratorio mostro insuficiencia renal aguda, hipercalcemia, así como poliuria. Los hallazgos sobre el compromiso renal coinciden sobre lo descrito en la literatura.

Los efectos en el riñón son debido a que la hipercalcemia aumenta la carga de calcio que se filtra a través del riñón, lo que produce hipercalcemia a través de un mecanismo que implica una mayor excreción de calcio en el túbulo distal. Las concentraciones persistentemente elevadas de calcio sérico también pueden causar poliuria y deshidratación debido a la incapacidad de los riñones para concentrar la orina de manera apropiada. Los mecanismos que explican este defecto de la concentración renal no se conocen por completo y pueden implicar lesión intersticial tubular debido

a la deposición de calcio en la médula, regulación negativa del canal de agua de acuaporina 2 o activación de los receptores sensibles al calcio.

La hipercalcemia severa puede causar insuficiencia renal aguda por diversos mecanismos. La hipercalcemia induce la inactivación de las bombas de  $\text{Na} + \text{K} + \text{ATPasa}$  a nivel renal y bloquea la acción de la hormona antidiurética (ADH), lo que resulta en la aparición de una fuga sodio urinario (diabetes insípida nefrogénica). Observándose alteración tubulointersticial y nefritis intersticial. Finalmente, la vasoconstricción de la arteriola aferente, debido a la acción del calcio en el tono muscular y la excitabilidad, puede resultar en una función disminuida isquemia glomerular y renal.<sup>9,10</sup>

El tratamiento de la intoxicación por vitamina D está orientado a las complicaciones de la Hipercalcemia.

Sagsak, E et al. reportan que el Pamidronato es eficiente y seguro para el tratamiento de VDI en niños. El uso de pamidronato reduce significativamente la duración del tratamiento y, por lo tanto, puede prevenir el desarrollo de nefrocalcinosis. En lugar de prednisolona, el pamidronato debe usarse junto con la hidratación y la furosemida como la terapia de primera línea para la intoxicación por vitamina D como es el caso de nuestro paciente solo se necesitó hidratación y diuréticos de asa.<sup>1,1,12</sup>

Los casos pediátricos de intoxicación con vitamina D no han sido reportados en nuestro medio por lo cual se justifica reportar este caso para conocimiento de los médicos que prescriben suplementos de vitamina en niños.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taylor, P.N., Davies, J.S., P.N. Taylor, J.S. Davies, Peter N. Taylor, J. Stephen Davies A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*, June 2018; 1121-1127.
2. Maria G. Vogiatzi, Elka Jacobson-Dickman, Mark D. DeBoerfor. The Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society Vitamin D supplementation and Risk of Toxicity in Pediatrics: A Review of Current Literature the *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 99, Issue 4, 1 April 2014, Pages 1132–1141.
3. Chiellini G, DeLuca HF. The importance of stereochemistry on the actions of vitamin D. *Curr Top Med Chem* 2011;11(7):840-59.
4. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):398-417.
5. Morgan SL, Weinsier RL. *Fundamentos de nutrición clínica*, Mosby, St. Louis 1998. p.3.
6. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, y col. Hipervitaminosis D asociada a beber leche. *N Engl J Med* 1992; 326: 1173.
7. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulación de la fotosíntesis cutánea de previtamina D3 en el hombre: el pigmento de la piel no es un regulador esencial. *Science* 1981; 211: 590.
8. Sun J, Sun B, Wang W, Han X, Liu H, Du J, Feng W, Liu B, Amizuka N, Li Histochemical examination of the effects of high-dose 1,25(OH)2D3 on bone remodeling in young growing rats. 1. *J Mol Histol*. 2016 Aug;47(4):389-99.
9. Garbim BB, D'Ávila L, Rigatto SZP, Quadros KRS, Belangero VMS, Oliveira RB. Hipercalcemia en niños: tres casos informan con presentaciones clínicas inusuales. *Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)* 2017; 39 (2): 213-216.
10. B. Pirotte, F. Stifkens, O. Kaye, L. Radermacher, V. Putzeys, J. Deflandre, A. Vijverman, Le Cas Clinique Du Mois Hypercalcémie et insuffisance rénale aiguë: un cas clinique d'intoxication à la vitamine D, *Rev Med Liège* 2015; 70: 1: 12-16.
11. Sagsak, E., Savas-Erdeve, S., Keskin, M., et al. (2015). The use of pamidronate for acute vitamin D intoxication, clinical experience with three cases. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2018, 28(5-6), pp. 709-712.
12. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board FamMed* 2009; 22 (6): 698-706.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30.