



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Casos de sobredosis por vitamina D notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Curso académico 2019-2020

Autoría: Cristina Eraso Arribas

Tutora Académica: Dra. María Sainz Gil

Departamento: Farmacología

“El médico competente, antes de dar una medicina a su paciente, se familiariza no sólo con la enfermedad que desea curar, sino también con los hábitos y la constitución del enfermo”. (Marco Tulio Cicerón)

RESUMEN

La vitamina D aumenta el calcio y el fosfato séricos y es utilizada en medicina para evitar patologías derivadas de estados carenciales. La sobredosis de vitamina D puede producir hipercalcemia grave y la AEMPS, en 2019, alertó del aumento de las notificaciones de reacciones adversas por este motivo.

Mediante un estudio descriptivo de los casos de reacciones adversas por vitamina D notificados al SEFV-H como errores de medicación o sobredosis, se pretende revisar las características de estos casos.

A día 31/03/2020 se encontraron 86 casos de sospechas de reacciones adversas por sobredosis de vitamina D, la mayor parte notificados por farmacéuticos. Los pacientes más afectados por este medicamento fueron ancianos, adultos y menores de 2 años, la mayoría eran mujeres. No se encontraron casos en adolescentes ni adultos jóvenes. Los errores identificados con mayor frecuencia tuvieron lugar en el momento de la prescripción y de la administración, siendo las marcas comerciales Hidroferol[®] (calcifediol) y Deltius[®] (colecalfiferol) las presentaciones con mayor número de casos notificados.

La mayoría de los casos fueron graves, sobre todo en la población pediátrica. En todos los grupos de pacientes y presentaciones la hipercalcemia fue la principal reacción adversa, siendo ésta una patología de extrema gravedad que puede hacer peligrar la vida del paciente.

En conclusión, las notificaciones de errores de medicación o sobredosis por vitamina D representan un porcentaje no desdeñable de sospechas de reacciones adversas por este medicamento, dichos errores pueden evitarse de muchas formas, como recomendando una dosis o presentación adecuada, asegurando que los pacientes han entendido correctamente las pautas de administración o mejorando los dispositivos utilizados.

A pesar de las limitaciones inherentes a las bases de datos de farmacovigilancia, debido a la infranotificación y a la limitada información que en ocasiones se dispone de los casos; son herramientas fundamentales para identificar y prevenir riesgos asociados al uso de medicamentos.

Palabras clave: vitamina D, sobredosis, errores de medicación, farmacovigilancia, reacciones adversas medicamentosas.

ÍNDICE

Contenido

ABREVIATURAS	6
1. INTRODUCCIÓN.....	7
Farmacovigilancia y el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H)	7
La vitamina D y su uso en terapéutica. Controversia.....	7
Sobredosis por vitamina D	10
Casos de sobredosis por vitamina D notificados al SEFV-H.....	11
2. HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS	11
3. MATERIAL Y MÉTODOS	11
Diseño.....	11
Muestra.....	12
Material e instrumentos	12
Análisis estadístico.....	13
Consideraciones ético-legales.....	13
4. RESULTADOS	13
Casos de sospechas de reacciones adversas a la vitamina D	13
Origen de los casos notificados.....	14
Características de los pacientes.....	15
Tipos de errores y sobredosis notificados	15
Reacciones adversas provocadas como consecuencia de los errores con vitamina D	16
Fármacos sospechosos:	20
5. DISCUSIÓN.....	22
Dificultades y limitaciones del estudio	25
6. CONCLUSIONES	26
7. BIBLIOGRAFÍA.....	27
8. ANEXOS.....	29
ANEXO I.	29
ANEXO II.	31

ABREVIATURAS

SEFV-H: Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano.

OMS: Organización Mundial de la Salud

FEDRA: Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas

DBP: *vitamin D binding protein*

FGF23: *Fibroblast Growth Factor 23*. Proteína reguladora del fósforo a nivel renal

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Authorities*.

SOC: *System Organ Class*

HLGT: *High Level Group Term*

HLT: *High Level Term*

PT: *Preferred Term*

LLT: *Lowest Level Term*

CEIm: Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

RAM: Reacción Adversa Medicamentosa

Ca: Calcio

P: Fósforo

Vit.D: Vitamina D

CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS

1. INTRODUCCIÓN

Farmacovigilancia y el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H)

La OMS define 'farmacovigilancia' como "la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o de cualquier otro problema relacionado con ellos".

En 1968 se puso en marcha el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (1). Posteriormente, en 1982, se crea el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H) que es una estructura donde se integran las actividades que las administraciones sanitarias realizan de manera permanente y continuada para recoger, elaborar y, en su caso, procesar la información útil para la supervisión de medicamentos y, en particular, la información sobre reacciones adversas a los mismos (2).

Los profesionales sanitarios tienen la obligación de notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) que observen, tanto las ocurridas tras la pauta y administración habitual de un medicamento, como aquellas ocurridas debido a errores de medicación y por usos distintos a los indicados o habituales. Los datos que se deben proporcionar si es posible son, junto con la reacción adversa y el medicamento, datos del paciente tales como el sexo, edad, peso...etc, exploraciones complementarias y cualquier dato que se considere relevante. Cuanta más información se tenga, mejor se podrá estudiar la reacción adversa en cuestión.

Cada centro de farmacovigilancia integra todas las tareas de farmacovigilancia en su comunidad; entre otras cosas, recibe y evalúa todos los casos de sospechas de RAM y los integra en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas). Mediante estas recogidas de datos y su posterior estudio se establecen las garantías de seguimiento de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos y se regula su utilización (3).

La vitamina D y su uso en terapéutica. Controversia

La vitamina D es un secoesteroide producido en la piel al transformar el 7-dehidrocolesterol en vitamina D3 (colecalfiferol) o captado a través de la dieta al

ingerir alimentos que contienen vitamina D2 (ergocalciferol) o vitamina D3. El colecalciferol es una prohormona que para convertirse en la forma activa ha de someterse a una doble hidroxilación, primero en el hígado donde se obtiene el calcidiol (25-hidroxicolecalciferol), y posteriormente en el riñón donde se obtiene el calcitriol (1-25-dihidroxicolecalciferol) que es la forma activa. Participa en todo el proceso un complejo sistema de metabolismo en el cual están implicadas diversas hormonas, de las cuales la más relevante es la PTH (hormona paratiroidea) que ejerce un efecto estimulador y el FGF23, que inhibe la producción de la misma (4).

La vitamina D y sus respectivos metabolitos viajan por el plasma estrechamente unidos a la *vitamin D binding protein* (DBP), este dato es relevante ya que hay diferentes tipos de DBP presentes en la población, y además, porque en función de la afinidad que tengan con dicha proteína viajará mayor o menor cantidad de vitamina D de forma libre (y por lo tanto más activa), la afinidad por D2 es menor respecto a D3.

Al ser una vitamina liposoluble se almacena en el tejido graso.

Su semivida ronda alrededor de los 23 días en sujetos normales (hasta 60 días en insuficiencia renal o anefrogénicos), la eliminación de la misma es principalmente a través del sistema hepático, aunque una pequeña parte se elimina también por vía renal.

Los efectos directos más relevantes de la vitamina D se dan en tres sistemas:

- Digestivo: incrementa la absorción de calcio y fosfato.
- Óseo: aumenta la absorción de calcio y fosfato y por tanto la formación de hueso.
- Renal: disminuye la excreción de calcio y fosfato.

Es decir, que la función neta principal es la de aumentar el calcio y fosfato sérico.

Como medicamento, la vitamina D se puede administrar en formas distintas dependiendo de las necesidades del paciente. Así, en función de la patología a tratar, el funcionamiento renal y la capacidad de sintetizar el calcitriol (forma activa), se recetan unos principios activos u otros.

En los últimos años, prácticamente no ha quedado una especialidad médica en la que no se haya demostrado la participación de la vitamina D: oncología médica, medicina de familia, medicina interna, ginecología, inmunología y pediatría son las que más habitualmente la prescriben.

Los pacientes que más necesidad tienen de ser tratados con vitamina D son: niños prematuros, hijos de madres con déficit importante de vitamina D, pacientes con piel oscura, vegetarianos estrictos, pacientes ancianos con osteoporosis y bebés hasta el primer año de vida (5)(6).

El uso más extendido de la vitamina D es como profilaxis en estados de deficiencia e hipovitaminosis leves o para prevenirlos, el uso curativo o como tratamiento sintomático es principalmente para casos de insuficiencia.

Algunos autores consideran deficiencia, cuando estos niveles son ≤ 10 ng/ml, y de insuficiencia si están entre 10 y 20 ng/ml, pero el límite no queda del todo claro, por lo que es posible que en muchos casos la vitamina D se haya prescrito y se esté utilizando en dosis y frecuencias más elevadas de las que debería (7).

La gestión en la toma de vitamina D a nivel poblacional es muy diferente entre unos países y otros, así por ejemplo, la Comisión Europea publicó un marco regulatorio para armonizar la adición de vitaminas a los alimentos, siguiéndolo países de todos los continentes como Finlandia, Estados Unidos, Canadá o India (8). En Alemania, a pesar de que la ingesta de vitamina D de los alimentos y la síntesis en la piel es baja, el enriquecimiento general de alimentos con vitamina D todavía está prohibido (9).

La síntesis natural de vitamina D que condiciona el nivel basal de la misma también cambia dependiendo de los diferentes países, en este caso en función de la exposición al sol, si comparamos nuestros datos con los obtenidos por los otros países participantes en el "Estudio de los Cinco Países" encontramos diferencias en el estatus de vitamina D durante el invierno. Las adolescentes del resto de los países participantes (norte de Europa) presentan un estatus medio de vitamina D inferior (alrededor de 10 nmol/l) al de las mujeres de la misma edad de España (10).

Todas estas variaciones internacionales hacen que el uso de la vitamina D como tratamiento y como profilaxis sea también muy diferente al uso que se hace en España, donde por ejemplo, la recomendación actual para el suplemento de la dieta con vitamina D en los niños hasta los 12 meses de edad es de máximo 400 UI/día y desde el primer año de vida hasta los 13 años es de 200 UI/día pero sólo para aquellos que tengan una inadecuada exposición solar. En cambio, en EE.UU desde noviembre del 2008 la dosis recomendada para ésta última franja de edad es de 400 UI/día, ya que el aumento de casos de raquitismo en niños en éste país es llamativo (11)(12).

La controversia por lo tanto surge de que el uso de la vitamina D en muchos casos es subjetivo y puede utilizarse sin tener de todo en cuenta los efectos adversos derivados de una posible sobredosis de la misma (13).

Sobredosis por vitamina D

La manifestación principal de la intoxicación y sobredosis por vitamina D es la hipercalcemia, cuyos síntomas más típicos son: debilidad muscular, hipertensión, trastornos neuropsiquiátricos, malestar gastrointestinal, poliuria, polidipsia, cálculos renales, deposición de cristales de fosfato de calcio en tejidos blandos, arritmias cardíacas, calcificación de vasos coronarios y válvulas cardíacas y en casos extremos insuficiencia renal y muerte (14).

En EE.UU se han publicado numerosos casos, tanto en niños como en adultos, de hipercalcemia aguda secundaria a intoxicación por vitamina D por la ingesta de lo que en España llamamos “suplementos de venta sin receta”. Algunos de dichos suplementos provenían de países latinoamericanos (12).

La pediatría es una de las especialidades que más uso hace de la vitamina D y también de la que más casos de sobredosis por vitamina D hay documentados (15–17). Con respecto a estos pacientes, el principal motivo de sobredosis por vitamina D corresponde al error de dosificación por parte de los padres en el uso de una preparación de vitamina D de alta concentración (siendo éste tipo de formulación la más habitual en los casos documentados). En la mayoría de casos publicados la intoxicación es debida a una sobredosificación. En EE.UU la mayor parte han sido por un error en el proceso de fabricación y en el etiquetado de los suplementos dietéticos de venta libre.

En 2010, en Holanda, se publicaron los casos de dos mujeres de alrededor de 74 años que tuvieron que ser hospitalizadas por una hipercalcemia grave tras haber tomado 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 (18)(19).

Casos de sobredosis por vitamina D notificados al SEFV-H

El SEFV-H ha recogido casos graves de reacciones por sobredosis de vitamina D y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) a fecha de marzo de 2019 emitió una nota informativa al respecto, dicha notificación supone la justificación de este trabajo (20).

2. HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

La hipótesis de este trabajo es que la administración de vitamina D puede dar lugar a errores de medicación que pueden ser graves. Conocerlos puede ayudar a su prevención.

El objetivo principal es describir los casos de errores de medicación y sobredosis de vitamina D notificados al SEFV-H, con especial atención a los casos ocurridos en población pediátrica.

Objetivos específicos:

- Identificar factores de riesgo que predispongan a sufrir sobredosis por vitamina D.
- Identificar el tipo de pacientes afectados por la sobredosis de vitamina D.
- Identificar el motivo o momento en el cual se produce la sobredosificación.
- Identificar las presentaciones de vitamina D comercializadas que están más implicadas en casos de sobredosis.
- Aprender a manejar la base de datos de FEDRA y a analizar la información que contiene.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se realiza un estudio observacional descriptivo en la base de datos del SEFV-H (FEDRA).

Muestra

Se toma como muestra los casos de reacciones adversas causadas por sobredosis o por otros errores de medicación en la administración de la vitamina D notificadas de forma espontánea al SEFV-H hasta el 31/03/2020.

Material e instrumentos

Para obtener la información se ha utilizado la base de datos FEDRA del SEFV-H. Esta base de datos contiene casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos enviados por profesionales sanitarios, laboratorios farmacéuticos, ciudadanos y otros profesionales sanitarios desde 1982 hasta la actualidad. Incluye tanto casos notificados de forma espontánea (casos vistos por los profesionales sanitarios durante su práctica clínica habitual) como procedentes de estudios clínicos. Los datos comunicados se codifican según los estándares internacionales con el diccionario MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Authorities*) para que pueda ser compartida con las bases de datos de distintos organismos y países, de modo que pueda consultarse y estudiarse de manera conjunta.

Para realizar la búsqueda en FEDRA es necesaria la familiarización de los términos de MedDRA cuya terminología tiene una estructura jerárquica de 5 niveles: (21)

1. SOC: Clasificación por órganos y sistemas (27 órganos o sistemas).
2. HLGT: Términos agrupados del nivel alto (más de 330 términos).
3. HLT: Términos del nivel alto (más de 1700 términos).
4. PT: Términos preferentes (más de 20000 términos).
5. LLT: Términos del nivel más bajo (más de 70000 términos).

Las reacciones adversas se codifican mediante LLT y PT. Las relaciones entre estos términos son jerárquicas y complejas (21).

Los criterios de inclusión y exclusión para la búsqueda en FEDRA serán los siguientes:

Criterios de inclusión: casos de reacciones adversas a la vitamina D notificados como sobredosis o errores de medicación; notificación espontánea; principios activos: ergocalciferol, alfalcidol, calcitriol, colecalciferol, calcifediol (comercializados en España).

Criterios de exclusión: casos procedentes de estudios.

Filtros de búsqueda:

Para cumplir con los criterios de inclusión y exclusión se utilizaron los siguientes filtros de búsqueda:

- Tipo de notificación: espontánea (excluye los casos procedentes de estudios).
- Fecha de alta en FEDRA: desde el 01/01/1982 hasta el 31/03/2020.
- Principios activos: alfacalcidiol, calcifediol, calcitriol, colecalciferol y ergocalciferol.
- RAM: errores de medicación, sobredosis.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características de los casos notificados. Los resultados se presentan como frecuencias y en forma de tablas y gráficos. Para todo el análisis se ha utilizado el programa Excel.

Consideraciones ético-legales

En cuanto a las consideraciones éticas, el trabajo se ha llevado a cabo bajo la tutela del Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León, perteneciente al SEFV-H. La base de datos FEDRA del SEFV-H es una base de datos anonimizada, el alumno en ningún momento ha tenido acceso a datos confidenciales de los pacientes

El trabajo ha pasado la aprobación del CEIM ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE el día 20 de febrero de 2020, considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, con el informe favorable y la aceptación del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación, número PI 20- 1648.

4. RESULTADOS

Casos de sospechas de reacciones adversas a la vitamina D

Desde el inicio de las actividades de farmacovigilancia en España (1982) hasta el 31 de marzo de 2020, el SEFV-H ha recibido 310.182 casos de sospechas de reacciones adversas a cualquier medicamento. En 1.253 casos al menos uno de los fármacos

sospechosos de haber provocado las reacciones adversas era la vitamina D (0,4%). De estos, en 86 casos se notificó que las reacciones adversas producidas habían sido provocadas por un error de medicación, incluida la sobredosis, lo que supone un 6,9 % de los casos notificados con este fármaco.

Origen de los casos notificados

En la gráfica siguiente se presenta el porcentaje de casos notificados en función de la profesión del notificador (Figura 1).

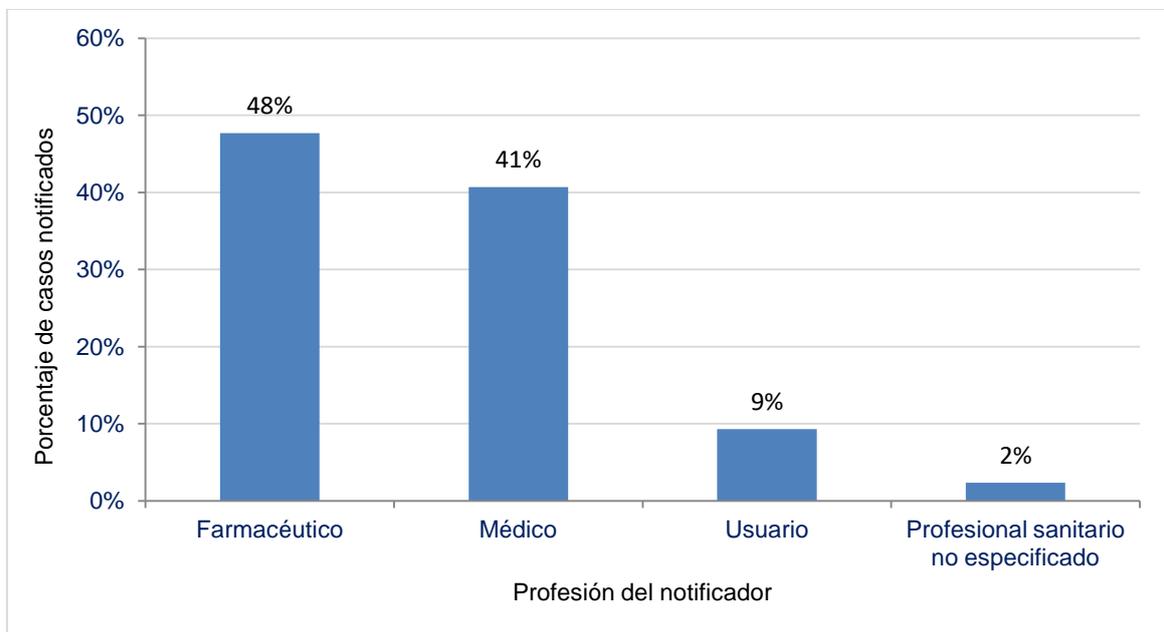


Figura 1. Distribución de notificaciones de RAM en función de la profesión del notificador.

Los profesionales sanitarios que más casos notificaron fueron farmacéuticos, un 48%, seguidos de un 41% de médicos, los notificadores restantes corresponden a personal sanitario no especificado y usuarios. (Figura 1).

En cuanto a la localización del centro sanitario donde trabaja el notificador, el 42% de los casos procedían del medio extrahospitalario y el 27% del medio intrahospitalario. En el 31% de los casos este dato era desconocido.

Características de los pacientes

De los 86 casos 62 corresponden a mujeres (72%) y 22 a hombres (26%). En dos casos el sexo era desconocido.

La mediana de edad es de 66 años con un rango comprendido entre los 18 días y los 94 años. El 5% de la muestra son recién nacidos (0 a 27 días), el 16% lactantes (28 días a 23 meses), el 24% adultos (18 a 65 años) y el 45% ancianos (>65 años). En el 9 % de los casos la edad o el grupo de edad no se conocía. No había casos en los que los pacientes fuesen niños o adolescentes. (Figura 2).

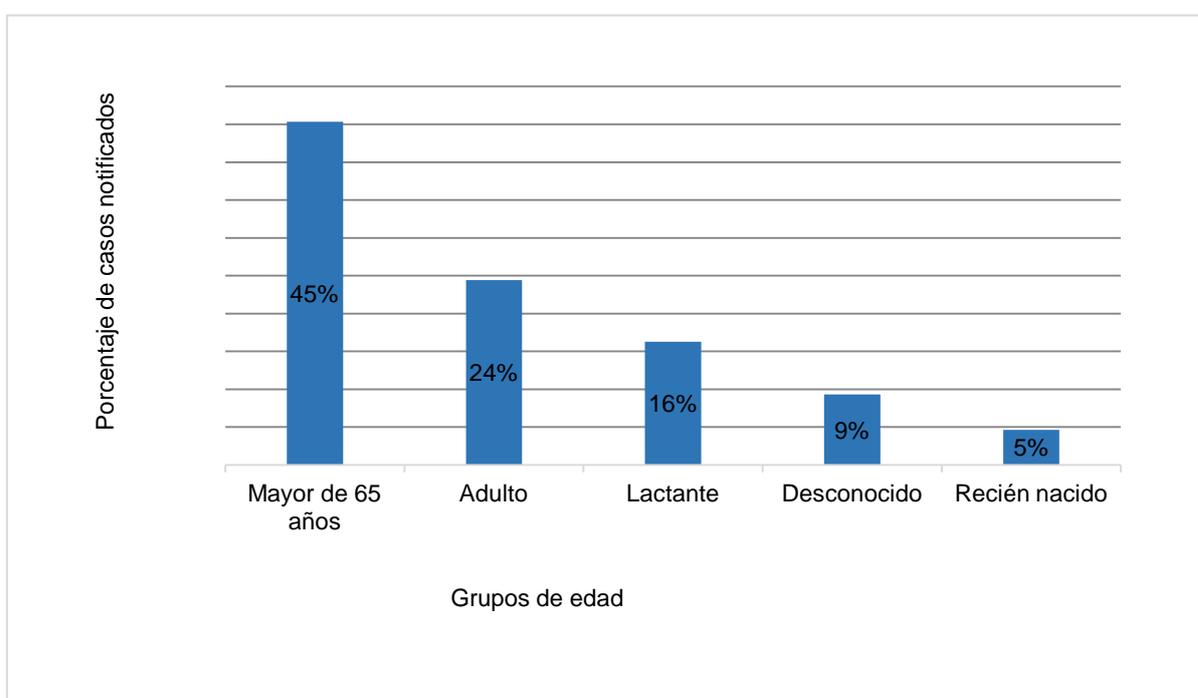


Figura 2. Distribución de las notificaciones de RAM según el grupo de edad.

Tipos de errores y sobredosis notificados

Los tipos de errores notificados con más frecuencia fueron los errores de medicación sin especificar (34%), seguidos de las sobredosis (33%) y de las dosis o pautas inadecuadas (sin especificar) (26%). En cada caso notificado se cometió un tipo de error, excepto en uno en que hubo sobredosis y además, uso fuera de indicación (en total 87 errores).

Tabla 1. Frecuencia del tipo de errores notificados con medicamentos con vitamina D.

Tipo de error	Nº de casos (%)
Errores de medicación varios	34 (40)
Error de medicación sin especificar	29 (34)
Técnica errónea en el procedimiento de uso de un producto	2 (2)
Paciente equivocado recibió el producto	1 (1)
Circunstancia o información susceptible de provocar un error de medicación	1 (1)
Administración de producto erróneo	1 (1)
Sobredosis	28 (33)
Sobredosis accidental	13 (15)
Sobredosificación por prescripción	7 (8)
Sobredosis	7 (8)
Sobredosificación por error durante la dispensación	1 (1)
Dosis o pauta inadecuada (sin especificar)	22 (26)
Administración de dosis incorrecta	15 (17)
Pauta posológica errónea	7 (8)
Infradosificación	1 (1)
Omisión de la dosis del producto	1 (1)
Errores y problemas de almacenamiento de productos	1 (1)
Error de almacenamiento de producto	1 (1)
Usos de medicamentos fuera de indicación	1 (1)
Uso de un medicamento fuera de indicación	1 (1)

En la mayoría de los casos se desconocía el momento de la cadena desde la prescripción hasta la administración del medicamento en el que se había producido el error (63%). Para el resto, los errores se cometieron en 16 casos en el momento de la administración (19%), en 14 casos en el momento de la prescripción (16%), y en un caso en el momento de la dispensación.

Reacciones adversas provocadas como consecuencia de los errores con vitamina D

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia como consecuencia de los errores con la administración de vitamina D fueron los trastornos del metabolismo y la nutrición en

49 casos (57%), seguidos de los trastornos gastrointestinales en 21 casos (24%), los trastornos del sistema nervioso en 18 (21%), los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración en 17 (20%) y los trastornos renales y urinarios que se han notificado en 12 de los casos (14%) (Figura 3). El total de las reacciones adversas notificadas y sus frecuencias se puede ver en el ANEXO I.

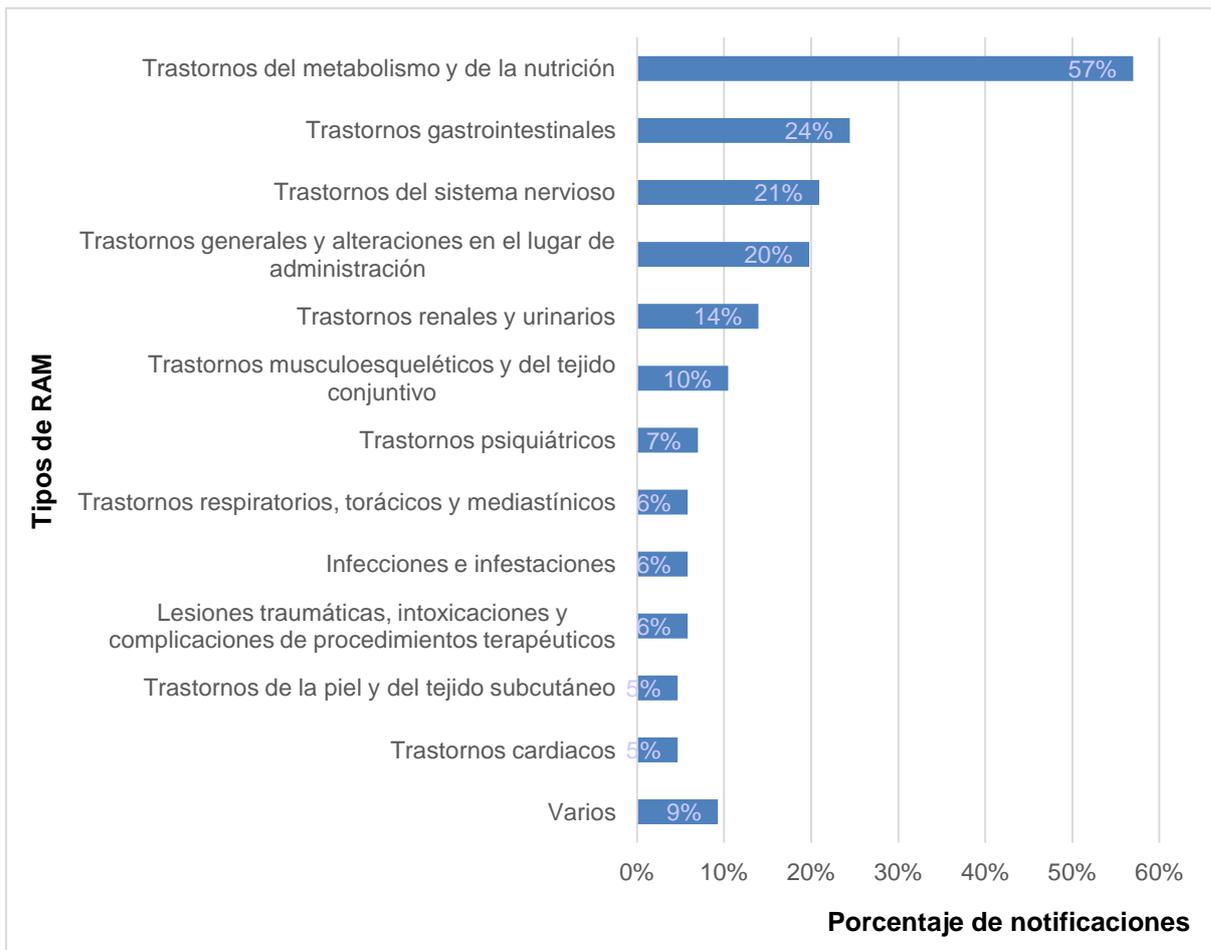


Figura 3. Distribución de frecuencias de los tipos de RAM producidas por vitamina D notificadas.

En cuanto a la gravedad de los casos notificados, el 71% fueron considerados graves (61). De éstos, el 48% requirió ingreso hospitalario, el 46% se consideró la reacción adversa médicamente significativa o importante y en el 6% la reacción puso en peligro la vida del paciente.

Teniendo en cuenta solo los casos graves, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron la hipercalcemia presente en el 54% de los casos graves; los

síntomas y signos gastrointestinales, en el 16% y los trastornos renales, en el 15%. (Tabla 2).

Tabla 2. Reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia.

Reacciones adversas ¹	Nº casos
Trastornos del metabolismo óseo, del calcio, magnesio y fósforo	34
Hipercalcemia	33
Hipomagnesemia	1
Síntomas y signos gastrointestinales	10
Náuseas / vómitos	6
Dispepsia	2
Disfagia	1
Dolor abdominal	1
Trastornos renales (excl nefropatías)	9
Lesión renal aguda	8
Fracaso renal	1
Trastornos sistémicos generales	6
Astenia	2
Incapacidad para caminar	1
Empeoramiento de la enfermedad	1
Alteración de la marcha	1
Dolor	1
Trastornos neurológicos	6
Somnolencia	2
Letargia	2
Trastorno del equilibrio	1
Parestesia	1
Lesiones traumáticas	6
Caída	3
Herida	1
Lesión traumática	1
Fractura dental	1

¹ Reacciones adversas notificadas en al menos 6 casos

De los 18 casos ocurridos en pacientes pediátricos, en 15 de los casos la reacción fue grave (83%). En este grupo de edad también predominaban los casos en mujeres, con 8 casos ocurridos en mujeres (53%) y 7 en hombres (46%), aunque la diferencia entre ambos sexos era mucho menor. Los 15 casos graves incluían 27 reacciones adversas

graves, entre las que destacan los casos de hipercalcemia (10), los trastornos neurológicos (7) y los trastornos renales graves (4). (Tabla 3).

Tabla 3. Casos graves de errores de medicación por vitamina D en pacientes recién nacidos o lactantes notificados al SEFV-H

Sexo ^a / Edad (meses)	Nombre comercial ^b	Reacciones adversas	Criterio gravedad	Tipo de error notificado
CASOS CON COLECALCIFEROL				
M/0,6	Desconocido	Infección del tracto urinario	Enfermedad significativa	Administración de dosis incorrecta
F/0,7	Desconocido	Hipercalcemia	Ingreso hospital	Sobredosis;
F/19	Desconocido	Hipercalcemia	Peligró la vida	Administración de dosis incorrecta; Sobredosis accidental;
M/desc.	Deltius 25.000 UI/2,5 ml solución oral	Hipercalcemia; Acidosis metabólica	Ingreso hospital	Sobredosis; Error durante la dispensación
M/1	Deltius 25.000 UI /2,5 ml solución oral	Hipercalcemia; Nerviosismo; Taquicardia	Ingreso hospital	Sobredosis, Error de prescripción
F/3	Deltius 10.000 UI /ml gotas orales	Hipercalcemia; Hipervitaminosis D; Vómitos	Ingreso hospital	Administración de dosis inadecuada
M/1,1	Deltius 10.000 UI /ml gotas orales	Dolor abdominal; Estreñimiento	Enfermedad significativa	Sobredosis accidental
F/3	Deltius 10.000 UI /ml gotas orales	Hipercalcemia; Hipervitaminosis D	Ingreso hospital	Sobredosis accidental
M/2	Deltius 10.000 UI /ml gotas orales	Hipercalcemia	Ingreso hospital	Error en la administración de un producto
F/1,5	Deltius	Hipercalcemia; Hipervitaminosis D; Diarrea	Ingreso hospital	Sobredosis accidental; Error en la administración de un producto
F/2	Deltius	Hipervitaminosis	Ingreso hospital	Sobredosis; Error de medicación
F/2	Vitamina D3 Kern Pharma 2.000 UI/ml solución oral	Hipercalcemia	Enfermedad significativa	Error de medicación
M/0,7	Vitamina D3 Kern Pharma 2.000 UI/ml solución oral	Estreñimiento; Vómitos	Enfermedad significativa	Error de medicación
CASOS CON ERGOCALCIFEROL + RETINOL				
F/6	Biominol A+D hidrosoluble	Letargia; Debilidad muscular; Hipotonía; Peso disminuido; Retraso psicomotor; Hipercalcemia; Hipervitaminosis	Peligró la vida	Error de medicación
M/6	Biominol A+D hidrosoluble	Letargia; Astenia; Hipotonía; Retraso psicomotor; Hipervitaminosis; Hipercalcemia; Nefrocalcinosis;	Peligró la vida	Error de medicación

^asexo: F=femenino; M=masculino; ^b Indicaciones: en 4 casos la indicación fue profilaxis, resto desconocida

Fármacos sospechosos:

Los 86 casos analizados incluían 55 principios activos distintos, de los cuales 28 fueron considerados sospechosos de haber participado en la aparición de las reacciones adversas, incluidos los principios activos de la familia de la vitamina D. Los principios activos sospechosos del grupo de la vitamina D fueron 3, el calcifediol, el colecalciferol y el ergocalciferol, presentes en los 86 casos, ya que fueron el objeto de búsqueda. Otros principios activos considerados sospechosos en al menos dos casos fueron: el calcio en 6 casos, el paracetamol en 3 y el retinol, el alendronato, el tramadol y el lormetazepam en 2 casos cada uno.

De los principios activos del grupo de la vitamina D, el calcifediol fue el principio activo más implicado, en 57 casos (66%), el colecalciferol en 27 (31%) y el ergocalciferol en 2 (2%). (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución del número de casos notificados en función de la molécula de vitamina D implicada.

Principios activos	Nº casos (%)
Calcifediol	57 (66)
Colecalciferol	27 (31)
Ergocalciferol	2 (2)
Total	86 (100)

La marca comercial o presentación con la que se han notificado más casos es Hidroferol[®] (principio activo: calcifediol) presente en el 43% de los casos (37). Concretamente la formulación cuya dosis es de 0,266 mg por cada ampolla bebible de 1,5 ml. El siguiente con más casos notificados es Hidroferol Choque[®] (principio activo: calcifediol) con dosis de 3 mg por cada ampolla bebible de 1,5 ml, que supone el 15,1%, con 13 casos. El resto de los casos de calcifediol (7 casos) están notificados sin especificar la marca comercial ni la presentación.

De los 27 casos por colecalciferol, en 15 el medicamento implicado fue Deltius[®], y en 4 la Vitamina D3 Kern Pharma[®], ambas en formulaciones orales, un caso fue debido a

Mastical D[®] y otro a Osvical D[®] (fármacos en los que la vitamina D va asociada al calcio) y el resto de casos fueron registrados como colecalciferol sin especificar marca ni dosis.

Los dos casos registrados de ergocalciferol fueron por Biominol A+D. (Figura 4).

Las distintas presentaciones de vitamina D comercializadas en España en función de su principio activo y vías de administración las podemos encontrar en el ANEXO II.

En el siguiente gráfico se muestran los porcentajes de notificaciones en los que aparece cada marca de vitamina D.

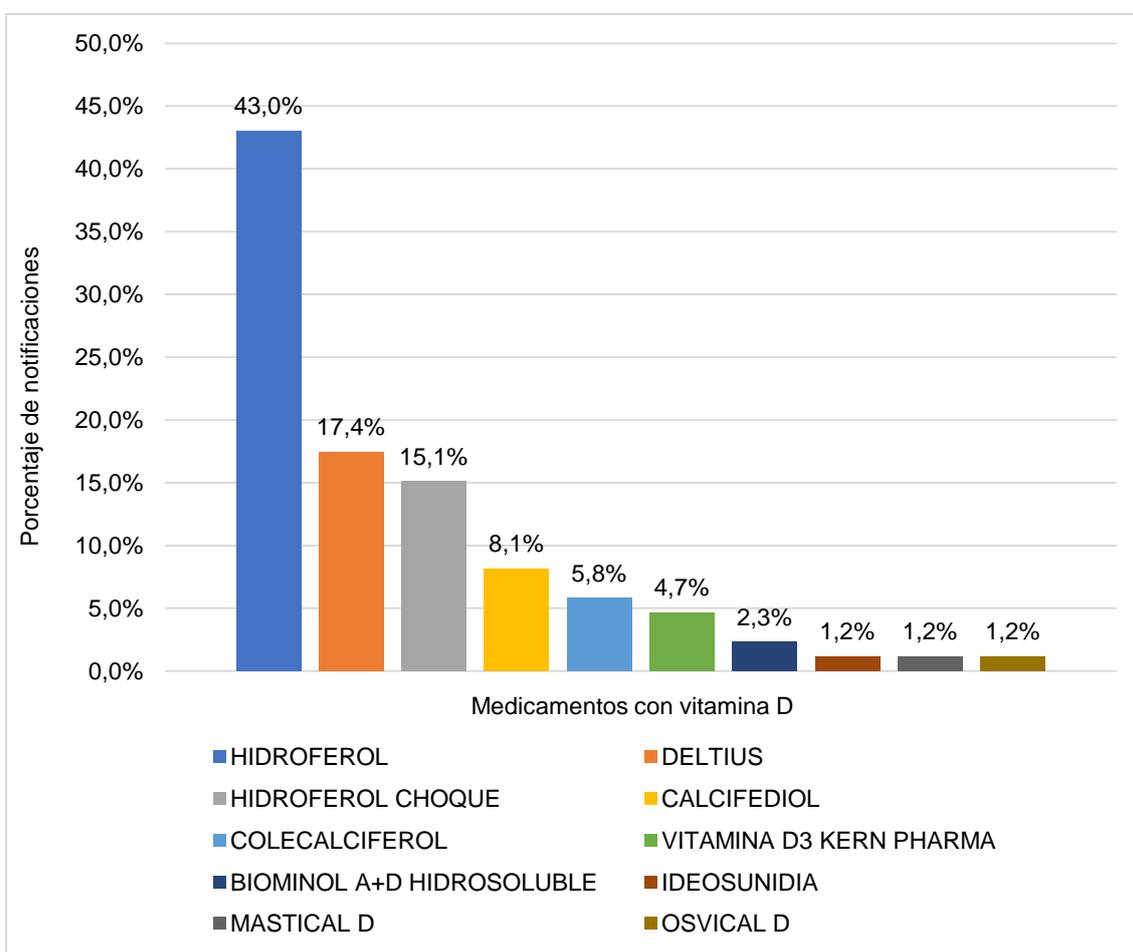


Figura 4. Distribución del porcentaje de casos notificados en función del medicamento con vitamina D implicado.

5. DISCUSIÓN

Al menos el 7% de los casos notificados de sospechas de reacciones adversas por vitamina D fueron consecuencia de algún error de la medicación y, por lo tanto, pudieron haber sido evitados. Es probable que sean más del 7% ya que en este trabajo solo se han analizado los que se habían notificado como tal y, por ello, puede ser que haya más casos pero que no se hayan notificado con estos términos.

Con respecto al origen de los casos notificados, médicos y farmacéuticos fueron los principales notificadores con un porcentaje similar, siendo algo superior el número de farmacéuticos, dato llamativo ya que habitualmente son los médicos los que más RAM espontáneas notifican (22). El papel del farmacéutico comunitario y su disposición accesible puede hacer que detecte mejor este tipo de errores de medicación. Su actitud positiva hacia las tareas de farmacovigilancia puede fomentar, además, la notificación de estos casos. Aunque la mayoría de los casos se notificaron desde el medio extrahospitalario, un porcentaje no desdeñable se notificó desde hospitales, lo que puede explicarse dado el alto número de casos graves, incluidos pacientes que precisaron ingreso hospitalario o que vieron su vida amenazada.

La mediana en la edad de los pacientes es de 66 años, aunque el rango es muy amplio ya que hay casos notificados desde recién nacidos con apenas pocos días de vida hasta pacientes que llegan a los 94 años. Esto demuestra que la vitamina D es un fármaco que se utiliza en varias etapas de la vida, pero más concretamente al comienzo y final de la misma, ya que no hay casos descritos de niños o adolescentes y sólo un 24% de adultos. Estos resultados se deben a que tanto recién nacidos y lactantes como adultos de más de 65 años son los principales grupos de riesgo de déficit de vitamina D, en recién nacidos y lactantes por la menor exposición solar directa o indirecta de la madre lactante (ya que la leche materna no es una fuente rica de vitamina D) y en adultos mayores de 65 por la mayor prevalencia de insuficiencia renal, y por lo tanto son a los que más se les prescribe este medicamento (5)(6). También se prescribe la vitamina D en muchas ocasiones para prevenir fracturas y aumentar la densidad ósea en ancianos, pero sin embargo, el estudio de Bolland publicado en *The Lancet* llegó a la conclusión de que este tipo de suplementos no previenen las fracturas ni disminuyen el número de caídas en personas sanas, es más, como vimos en nuestros resultados, las fracturas son una de las RAM notificadas en un 6% de los casos (23).

En la misma línea, además de ser unos de los principales usuarios de esta vitamina, los ancianos también son los más propensos a sufrir reacciones adversas de forma habitual debido a sus características fisiológicas, sus comorbilidades y a la polimedicación (24)(25).

Se observa además que hay un claro predominio de mujeres en cuanto a las RAM notificadas (72%), esto es probablemente debido a que son las principales subsidiarias de tomar vitamina D, puesto que se receta en ginecología en muchas ocasiones, especialmente durante el embarazo, la lactancia y a partir de la menopausia (para prevenir las situaciones comentadas anteriormente) (26). Además, en EEUU comprobaron que los hombres tenían mayor nivel de 25-hidroxivitamina D en sangre que las mujeres por lo que no se les prescribe vitamina D con la misma frecuencia (27). Los resultados apoyan estos datos puesto que nos encontramos con una ligera distinción en cuanto a prevalencia de RAM en recién nacidos y lactantes en función del sexo, que empieza a ser significativa a partir de los casos en adultos.

En la mayoría de los casos se desconocía el momento de la cadena prescripción-dispensación-administración en el que se había producido el error (63%); en el resto los errores se cometieron en 16 casos en el momento de la administración (19%), en 14 casos en el momento de la prescripción (16%), y en el momento de la dispensación en 1 caso.

Con respecto al origen específico del error más frecuente (momento de la administración), sería oportuno señalar que en varias presentaciones de la vitamina D la toma se hace por medio de gotas (especialmente las usadas en pediatría), múltiples estudios han demostrado la relación de este tipo de formulaciones con la alta incidencia de errores en la medicación, y posiblemente se podrían evitar al mejorar esta clase de dispositivos (28).

Los datos demuestran que la mayoría de las reacciones adversas fueron graves, llegando un 6% a poner en peligro la vida del paciente y precisando el 48% de las mismas ingreso hospitalario, esto fundamentalmente se debe a que la reacción adversa notificada en mayor número fue la hipercalcemia, que como ya sabemos puede afectar a un número importante de órganos y sistemas provocando situaciones de extrema gravedad como insuficiencia renal, arritmias o incluso el fallecimiento del paciente (13).

De todos los casos reportados como graves, 15 pertenecieron a recién nacidos y lactantes, la reacción adversa más notificada en este rango de edad también fue la hipercalcemia, sin embargo, es necesario incidir en que los efectos adversos a nivel neurológico son más frecuentes en estos pacientes, debido al menor desarrollo de la barrera hematoencefálica que permite que los fármacos liposolubles como la vitamina D pasen con mayor facilidad a través de ella. Por ello, en algunos países como EE.UU el Comité de Drogas y Terapéutica de la Sociedad Endocrina Pediátrica sugiere solicitar niveles séricos de 25-hidroxivitamina D en bebés y niños que reciban suplementos de vitamina D a largo plazo (29).

En el Anexo II se detallan las marcas comerciales y presentaciones distintas de vitamina D que están comercializadas en España. Como ya se mencionó anteriormente, el principio activo con mayor número de notificaciones fue el calcifediol, concretamente la marca comercial Hidroferol[®] (el 43% del total de las notificaciones), seguido del colecalciferol donde de los 27 casos, 15 fueron por la marca Deltius[®], por último, los dos casos de ergocalciferol fueron por Biominol A+D, una marca comercial que ya fue retirada del mercado en 2011. La AEMPS ordenó a los laboratorios que fabricaban Biominol A+D que suspendieran su comercialización, precisamente por intoxicaciones en bebés. Al menos ocho de ellos acudieron al hospital con cuadros graves de hipercalcemia y trastornos renales que precisaron ingreso en UCI. Se notificó al SEFVH y tras la investigación llevada a cabo desde Sanidad se determinó que la causa de la sobredosis fue la alta concentración de medicamento que había en cada gota (30).

Con respecto a la presentación más notificada, Hidroferol[®], hay que señalar que puede ser debido a que es una de las marcas que más se prescriben y venden entre los adultos, no está recomendada durante el embarazo ni la lactancia, se utiliza especialmente para el síndrome de malabsorción, la osteodistrofia e insuficiencia renal. Las presentaciones disponibles de este medicamento tienen pautas de administración diferentes (diaria, semanal, mensual o única) lo cual puede contribuir a la aparición de estos errores, tal y como explica la AEMPS en su nota informativa (20). En particular, parece que los errores más frecuentes se han debido a la utilización diaria de presentaciones que deben pautarse solamente una vez al mes. Por lo que sería recomendable extremar el cuidado a la hora de prescribir este tipo de pautas de administración.

La segunda marca con más notificaciones registradas, Deltius[®], es una de las más utilizadas en pediatría para prevenir estados carenciales de vitamina D. En los casos notificados con Deltius[®] las reacciones adversas fueron debidas a la sobredosificación, puesto que se estaba dando a recién nacidos y lactantes en dosis superiores a las recomendadas para prevenir el déficit de vitamina D (10.000 UI/ml). En concreto en dos casos se estaba utilizando la presentación de los adultos (25000 UI/ml) no autorizada para niños, en un caso por error en la prescripción y en otro por error en la dispensación (Tabla 3). Esta presentación comercial se toma en forma de gotas, por lo que parte de los errores en las dosis también pueden proceder por lo comentado anteriormente en lo referente a este tipo de dispositivos.

Al revisar los prospectos de ambas marcas comerciales, podemos señalar que están convenientemente informados los posibles efectos adversos, las dosis recomendadas y las contraindicaciones, por lo que el facultativo debería estar alerta a la hora de prescribirlos y así evitar el 16% de los casos asociados a errores en la prescripción. Se recomienda además, antes de utilizar el fármaco y durante la toma prolongada del mismo, monitorizar los niveles de calcio y fósforo en sangre. En última instancia aparece también reflejada la página web del SEFV-H para notificar posibles RAM (31) (32).

Dificultades y limitaciones del estudio

Las bases de datos de Farmacovigilancia recogen solo casos de sospechas, por lo tanto, no se puede asegurar de forma definitiva que, para cada caso individual, el fármaco haya sido el causante de la reacción adversa notificada. La notificación espontánea está sujeta a numerosos factores, por lo que esta no tiene por qué ser homogénea ni en el tiempo, ni para distintos fármacos o reacciones adversas. Otra de las limitaciones de las bases de datos de farmacovigilancia es la falta de información ya que en muchas ocasiones no es posible acceder a toda la información sobre el caso, aparte de lo que haya comunicado el notificador.

6. CONCLUSIONES

1. Las notificaciones de errores de medicación o sobredosis por vitamina D representan un porcentaje pequeño, pero no desdeñable, de sospechas de reacciones adversas por este medicamento.
2. Muchos de los errores han sido notificados por farmacéuticos, la mayoría del medio extrahospitalario, lo que significa que estos errores pueden ser detectados en la oficina de farmacia.
3. En cuanto a las características de los pacientes, la mayoría de los pacientes afectados son mujeres, con grandes diferencias con respecto a los hombres; y la mayor parte de los pacientes afectados son ancianos, seguidos de recién nacidos y lactantes.
4. Un elevado número de los errores de medicación notificados lo fueron por sobredosis o por dosificación o pauta inadecuada de administración, siendo, en los casos en los que se conocía este dato, en el momento de la administración o en el momento de la prescripción cuando se produjeron la mayoría de ellos.
5. La mayoría de los casos de reacciones adversas debidas a errores de medicación por vitamina D fueron graves (71%), siendo la hipercalcemia la reacción adversa más notificada. En los niños el porcentaje de casos graves fue todavía mayor (83%).
6. Hidroferol[®] (calcifediol) y Deltius[®] (colecalfiferol) son las presentaciones que más RAM han provocado y por lo tanto las que más hay que controlar, informando mejor a los profesionales sobre su correcto uso y prescripción.
7. Estos errores pueden ser evitables de muchas formas como asegurando la necesidad que tiene el paciente de tomar el medicamento y recomendando la presentación y la dosis más adecuada para cada paciente.
8. El prescriptor se debe asegurar de que en la receta queden bien anotadas las dosis y frecuencias de administración y que el paciente o cuidador lo ha entendido correctamente. Además, en algunos casos se podría plantear realizar analíticas de seguimiento.
9. En el momento de la dispensación, el farmacéutico debería asegurarse de que el paciente ha entendido las instrucciones ofrecidas por su médico.
10. Por otra parte, se podrían mejorar los dispositivos utilizados para la toma de estos medicamentos.
11. La notificación de sospechas de reacciones adversas debidas a errores de medicación al SEFV-H son de gran utilidad para identificar estos problemas y

para la toma de decisiones (incluida la retirada del fármaco implicado del mercado) con el fin de evitar más casos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. BOE.es - Documento BOE-A-2015-2837 [Internet]. [citado 17 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-2837
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Vigilancia - Medicamentos de uso humano - Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios [Internet]. [citado 20 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.htm>
3. Farmacovigilancia [Internet]. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León. [citado 9 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/ordenacion-farmaceutica/farmacovigilancia>
4. Katzung BG, Trevor AJ, editores. Basic & clinical pharmacology. 13. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. 1203 p. (A Lange medical book).
5. Sanfélix-Gimeno G, Sanfélix-Genovés J, Rodríguez-Bernal CL, Peiró S, Hurtado I. Prevalence, determinants, and inappropriateness of calcium supplementation among men and women in a Spanish Mediterranean area: cross-sectional data from the ESOSVAL cohort. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* noviembre de 2013;28(11):2286-94.
6. Alonso López C, Ureta Velasco N, Pallás Alonso CR, Grupo PrevInfad. Vitamina D profiláctica. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2010;12:495-510.
7. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romani de Gabriel J, Nagore E. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 1 de octubre de 2011;102(8):572-88.
8. Brown J, Sandmann A, Ignatius A, Amling M, Barvencik F. New perspectives on vitamin D food fortification based on a modeling of 25(OH)D concentrations. *Nutr J.* 21 de noviembre de 2013;12:151.
9. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, et al. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Front Endocrinol.* 2018;9:373.
10. Rodríguez Sangrador M, Beltrán de Miguel B, Cuadrado Vives C, Moreiras Tuni O. Análisis comparativo del estado nutricional de vitamina D y de los hábitos de exposición solar de las participantes españolas (adolescentes y de edad avanzada) del Estudio de los Cinco Países (Proyecto OPTIFORD). *Nutr Hosp.* junio de 2011;26(3):609-13.
11. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier J-C, Valiulis A, et al. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* junio de 2017;176(6):829-31.
12. Alonso Canal L, Ruiz Herrero J, Villalobos Reales J, Gaitero Tristán J, Pérez Rodríguez T, Cañedo Villaroya E. Intoxicación por vitamina D en hijos de inmigrantes latinoamericanos. Serie de 3 casos. *An Pediatría.* 1 de junio de 2011;74(6):409-12.
13. Shane E, Irani D. Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 6, Favus MJ (Ed), American Society for Bone and Mineral Research, Washington, DC 2006.
14. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients.* 24 de julio de 2018;10(8).
15. Wasyl-Nawrot B, Wójcik M, Kasperczyk K, Starzyk JB. Vitamin D supplementation in theory and daily practice - implementation of new updated Polish recommendations on the example of one pediatric centre. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;24(4):174-8.

16. Radlović N, Leković Z, Ristić D, Radlović V, Djuričić G, Dimitrijević A, et al. Case report of acute vitamin D intoxication in an infant. *Srp Arh Celok Lek.* diciembre de 2014;142(11-12):736-9.
17. Rajakumar K, Reis EC, Holick MF. Dosing error with over-the-counter vitamin D supplement: a risk for vitamin D toxicity in infants. *Clin Pediatr (Phila).* enero de 2013;52(1):82-5.
18. Klontz KC, Acheson DW. Dietary supplement-induced vitamin D intoxication. *N Engl J Med.* 19 de julio de 2007;357(3):308-9.
19. Kaptein S, Risselada AJ, Boerma EC, Egbers PHM, Nieboer P. Life-threatening complications of vitamin D intoxication due to over-the-counter supplements. *Clin Toxicol Phila Pa.* junio de 2010;48(5):460-2.
20. Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [citado 9 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-susohumano-3/seguridad-1/vitamina-d-casos-graves-de-hipercalcemia-por-sobredosificacion-en-pacientes-adultos-y-en-pediatria/>
21. MedDRA y farmacovigilancia: una herramienta compleja y poco evaluada [Internet]. [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: http://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/feb201701/mebdra_06
22. Ball D, Tisócki T. Adverse drug reaction reporting by general medical practitioners and retail pharmacists in Harare--a pilot study. *Cent Afr J Med.* agosto de 1998;44(8):190-5.
23. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1 de noviembre de 2018;6(11):847-58.
24. Liao P-J, Mao C-T, Chen T-L, Deng S-T, Hsu K-H. Factors associated with adverse drug reaction occurrence and prognosis, and their economic impacts in older inpatients in Taiwan: a nested case-control study. *BMJ Open.* 10 de 2019;9(5):e026771.
25. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* junio de 2017;73(6):759-70.
26. Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, et al. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *Int J Environ Res Public Health.* 12 de 2018;15(10).
27. Office of Dietary Supplements - Vitamina D [Internet]. [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-DatosEnEspanol/>
28. Srinivasan SS, Kantareddy SNR, Nkwate EA, Meka P, Chang I, Hanumara NC, et al. Design of a Precision Medication Dispenser: Preventing Overdose by Increasing Accuracy and Precision of Dosage. *IEEE J Transl Eng Health Med.* 2018;6:2800406.
29. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD, Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2014;99(4):1132-41.
30. Retiran del mercado el Biominal tras la intoxicación de ocho bebés en Murcia [Internet]. La Verdad. 2011 [citado 13 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.laverdad.es/murcia/v/20110317/region/retiran-mercado-biominal-tras-20110317.html?ref=https%3A%2F%2Fwww.google.es%2F>
31. PROSPECTO DELTIUS 10.000 UI/ML GOTAS ORALES EN SOLUCION [Internet]. [citado 17 de mayo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/78380/P_78380.html
32. PROSPECTO HIDROFEROL 0,266 MG CAPSULAS BLANDAS [Internet]. [citado 17 de mayo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/80095/P_80095.html

8. ANEXOS

ANEXO I.

Tabla 5. Total de las reacciones adversas notificadas.

Reacciones adversas	Número de casos (%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	64 (29)
Hipercalcemia	33 (15)
Hipervitaminosis D	21 (10)
Hipervitaminosis	5 (2)
Hipocalcemia	1 (0)
Acidosis láctica	1 (0)
Hipomagnesemia	1 (0)
Acidosis metabólica	1 (0)
Deshidratación	1 (0)
Trastornos gastrointestinales	32 (14)
Vómitos	7 (3)
Náuseas	6 (3)
Estreñimiento	5 (2)
Dispepsia	3 (1)
Dolor abdominal	2 (1)
Hemorragia gingival	1 (0)
Disfagia	1 (0)
Hemorragia lingual	1 (0)
Diarrea	1 (0)
Molestia abdominal	1 (0)
Pérdida de diente	1 (0)
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (0)
Boca seca	1 (0)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	1 (0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	24 (11)
Malestar	4 (2)
Astenia	4 (2)
Fatiga	3 (1)
Sensación anormal	2 (1)
Sensación de frío	2 (1)
Incapacidad para caminar	1 (0)
Pirexia	1 (0)
Dolor torácico	1 (0)
Sensación de mucho calor	1 (0)
Ausencia de acontecimiento adverso	1 (0)
Dolor	1 (0)
Empeoramiento de la enfermedad	1 (0)
Alteración de la marcha	1 (0)
Escalofríos	1 (0)
Trastornos del sistema nervioso	23 (10)
Cefalea	7 (3)
Mareo	4 (2)
Somnolencia	3 (1)
Hipotonía	2 (1)
Letargia	2 (1)
Trastorno cognitivo	1 (0)
Encefalopatía	1 (0)
Trastorno del equilibrio	1 (0)
Parestesia	1 (0)
Encefalopatía metabólica	1 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	15(7)
Mialgia	3(1)
Debilidad muscular	3(1)
Dolor óseo	2(1)
Dolor en una extremidad	2(1)
Fractura patológica	1(0)
Espasmos musculares	1(0)
Artralgia	1(0)
Dolor de espalda	1(0)
Dolor musculoesquelético	1(0)
Trastornos renales y urinarios	15(7)
Lesión renal aguda	8(4)
Nefrocalcinosis	2(1)
Polaquiuria	1(0)
Nefrolitiasis	1(0)

Incontinencia urinaria	1(0)
Hipercalciuria	1(0)
Fracaso renal	1(0)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	8(4)
Caída	3(1)
Herida	1(0)
Fractura dental	1(0)
Fractura de fémur	1(0)
Lesión traumática	1(0)
Fractura de miembro inferior	1(0)
Trastornos psiquiátricos	7(3)
Nerviosismo	2(1)
Retraso psicomotor	2(1)
Insomnio	2(1)
Ansiedad	1(0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	7(3)
Disnea	2(1)
Sequedad nasal	1(0)
Sensación de atragantamiento	1(0)
Trastorno respiratorio	1(0)
Asma	1(0)
Molestia orofaríngea	1(0)
Infecciones e infestaciones	5(2)
Infección del tracto urinario	2(1)
Faringitis	1(0)
Pulpitis dental	1(0)
Neumonía	1(0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	4(2)
Prurito	2(1)
Sudor frío	1(0)
Crecimiento ungueal anormal	1(0)
Trastornos cardíacos	4(2)
Trastorno cardíaco	1(0)
Taquicardia	1(0)
Insuficiencia cardíaca crónica	1(0)
Palpitaciones	1(0)
Trastornos vasculares	3(1)
Crisis hipertensiva	1(0)
Palidez	1(0)
Hipotensión	1(0)
Exploraciones complementarias	3(1)
Vitamina D aumentada	2(1)
Peso disminuido	1(0)
Trastornos oculares	2(1)
Hiperemia ocular	1(0)
Fotofobia	1(0)
Problemas relativos a productos	1(0)
Dificultad en la separación del cierre de un producto	1(0)
Trastornos endocrinos	1(0)
Hipotiroidismo	1(0)
Trastornos del oído y del laberinto	1(0)
Acúfenos	1(0)
Circunstancias sociales	1(0)
Discapacidad	1(0)
Trastornos del sistema inmunológico	1(0)
Reacción al excipiente	1(0)
Total	221(100)

ANEXO II.

Tabla 6. Presentaciones de vit.D vía oral comercializadas en España

Principio activo (marcas comercializadas)	Dosis/forma farmacéutica	Indicación	Pauta recomendada
CALCITRIOL			
Rocaltrol®	0,25 mcg 0,50 mcg	Osteodistrofia renal Hipoparat. Pseudohipoparat. Osteomalacia Raquitismo Tto prequirúrgico hiperparat	Depende de la calcemia
COLECALCIFEROL			
Colecalciferol rovi®	800 UI 1000 UI 7000 UI 30000 UI	Osteoporosis Prevención / tto déficit de vit D (>12 años)	Mantenimiento y osteoporosis: 800-1000 UI/día En deficiencia grave de vit D: 800-4000 UI/día
Deltius®	10000UI/ml (<18 años) 25.000 UI cápsulas (>18 años) 25.000UI/2.5ml (>18 años)	Deficiencia vit D (adultos y niños)	<u>Adultos:</u> 25.000UI/sem 1er mes.(Después a criterio médico) <u>Niños y adolescentes:</u> De 0 a 11 años: 400UI/día De 12 a 18 años: 600-800 UI/día
Thorens®	25000 UI cápsulas 25000UI/2.5 ml solución oral	Prevención/ tratamiento déficit vit D (en adultos)	25.000 UI/sem 1er mes.(Después a criterio del médico)
Videsil®	25.000 UI 50.000 UI 100.000 UI	25.000 UI: Deficiencia de vit D ₃ (en adultos y niños) 50.000 UI y 100.000 UI: Deficiencia de vit D ₃ (≥ 12 años)	<u>0 a 1 año</u> 25.000 UI / 8 sem <u>1 a 12 años</u> 25.000 UI / 6 sem <u>≥12 años:</u> 25.000 UI/mes
Vitamina D3 Kern Pharma®	600mg/400UI comprimidos masticables	Déficit de calcio y vit D3 Osteoporosis (en adultos)	1-2 comp/día
CALCIFEDIOL			
Hidroferol choque®	3mg	Deficiencia de vit D, cuando se requiera dosis muy elevadas (en adultos)	Dosis única de 3 mg
Hidroferol®	0,266mg cápsulas 0,266mg solución oral	Sdme malabsorción Osteodistrofia o hipocalcemia en IR ¹ . Osteopatía secundaria a CC ²	Osteodistrofia renal: 0,266 mg/sem o 0,266 mg/15 días Osteopatía secundaria a CC: 0,266 mg/ mes Sdme de malabsorción: 0,266mg/semana seguida de 0,266mg/mes durante 4 meses
Hidroferol®	0.1 mg/ml gotas orales en solución	En adultos: Deficiencia de vitamina D. Osteomalacia Osteopatía por anticonvulsivantes,CC Osteodistrofia por IR En niños: Deficiencia de vitamina	<u>Adultos:</u> Deficiencia de vitamina D: 1-3 gotas/día Osteomalacia 5 -12 gotas /día Osteopatía por anticonvulsivantes o CC: 2-6 gotas/día (máx. 10 gotas/día) Osteodistrofia renal por IR: 12-25 gotas/día o 25-50 gotas/días alternos <u>Niños:</u> Deficiencia de vitamina D: 1 gota/día

		D. Raquitismo	Raquitismo: de 1-2 gotas/día
--	--	------------------	------------------------------

¹IR: Insuficiencia renal; ²CC: Corticoides

Tabla 7. Presentaciones de vit.D inyectables comercializadas en España

Nombre comercial	Dosis	Indicación	Pauta recomendada
ALFACALCIDIOL			
Etalpa®	1 mcg/ml 2 mcg/ml	Alteración del metabolismo de Ca y P por reducción de 1,25-OH- D en hemodiálisis	<u>Adultos y niños > de 20 kg:</u> Dosis inicial 1 mcg/kg/día <u>Niño < de 20 kg:</u> Dosis inicial es de 0,05 mcg/ kg/ día. Dosis de mantenimiento 0,25- 2 mcg/kg/día
CALCITRIOL			
Calcitriol kern pharma®	1 mcg/ml	Hipocalcemia en diálisis renal crónica	1-2mcg / tres veces por semana, días alternos. (Máximo 4 mcg/ 3 por sem)
ERGOALCIFEROL			
Vitalipid adultos® frenesius Kabi España,sau	5mcg/10ml	Deficiencia de vitaminas liposolubles en >11 años	10ml (una ampolla) al día
Vitalipid infantil® frenesius Kabi España sau	10mcg/10ml	Deficiencia de vitaminas liposolubles en <11 años	<u>Bebés prematuros o <2,5 kg:</u> 4ml/kg/día <u>Bebés >2,5kg hasta los 11 años:</u> 10ml/día Dosis máxima: 10ml (1 ampolla)/día



CASOS DE SOBREDOSIS POR VITAMINA D NOTIFICADOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

INTRODUCCIÓN

La vitamina D aumenta el calcio y el fosfato séricos y es utilizada en medicina para evitar patologías derivadas de estados carenciales. La sobredosis de vitamina D puede producir hipercalcemia grave y la AEMPS, en 2019, alertó del aumento de las notificaciones de reacciones adversas por este motivo.

OBJETIVOS

Objetivo principal: describir los casos de sobredosis de vitamina D notificados al SEFV-H, con especial atención a los casos ocurridos en población pediátrica.

Objetivos específicos:

- Identificar factores de riesgo para sufrir sobredosis por vitamina D.
- Identificar el tipo de pacientes afectados.
- Identificar el motivo o momento en el cual se produce la sobredosificación.
- Identificar las presentaciones de vitamina D comercializadas implicadas.



MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: estudio observacional descriptivo en la base de datos del SEFV-H (FEDRA).

Se hace una búsqueda de los casos notificados de forma espontánea (se excluyen los procedentes de estudios) de reacciones adversas causadas por sobredosis o por otros errores de medicación en la administración de los distintos principios activos de vitamina D comercializados en España: alfacalcidol, calcitriol, calcifediol, colecalciferol y ergocalciferol hasta el 31/03/2020.

RESULTADOS

- La vitamina D está implicada en un 0,4% de las RAM notificadas al SEFV-H (1253 casos).
- 86 casos fueron debidos a un error de medicación, incluida la sobredosis (7%).
- De los pacientes afectados, 45% fueron ancianos, 24% adultos y 21% menores de dos años.
- El 71% de los casos fueron considerados graves, 15 ocurrieron en población pediátrica.

- La hipercalcemia fue la reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia en todos los grupos de edad.
- El 59% de los errores se notificaron como sobredosis/ dosis pautas inadecuadas.
- El calcifediol fue el principio activo más implicado, en 57 casos (66%), el colecalciferol en 27 (31%) y el ergocalciferol en 2 (2%).
- Las marcas comerciales con mayor número de notificaciones se muestran en la figura 1.

Sexo/ Edad (meses)	Nombre comercial	Reacciones adversas
M/0,6	Desconocido	Infección del tracto urinario
F/0,7	Desconocido	Hipercalcemia
F/19	Desconocido	Hipercalcemia
M/desc.	Deltius 25.000 UI/2,5 ml solución oral	Hipercalcemia; Acidosis metabólica
M/1	Deltius 25.000 UI/2,5 ml solución oral	Hipercalcemia; Nerviosismo; Taquicardia
F/3	Deltius 10.000 UI /ml gotas orales	Hipercalcemia; Vómitos
M/1,1	Deltius 10.000 UI /ml gotas orales	Dolor abdominal; Estreñimiento
F/3	Deltius 10.000 UI /ml gotas orales	Hipercalcemia
M/2	Deltius 10.000 UI /ml gotas orales	Hipercalcemia
F/1,5	Deltius	Hipercalcemia; Diarrea
F/2	Deltius	Hipervitaminosis
F/2	Vitamina D3 Kern Pharma 2.000 UI/ml solución oral	Hipercalcemia
M/0,7	Vitamina D3 Kern Pharma 2.000 UI/ml solución oral	Estreñimiento; Vómitos
F/6	Biominol A+D hidrosoluble	Letargia; Debilidad muscular; Hipotonía; Peso disminuido; Retraso psicomotor; Hipercalcemia; Nefrocalcinosis;
M/6	Biominol A+D hidrosoluble	Letargia; Astenia; Hipotonía; Retraso psicomotor; Hipercalcemia; Nefrocalcinosis

Tabla 1. Casos graves de errores de medicación por vitamina D en menores de 2 años.

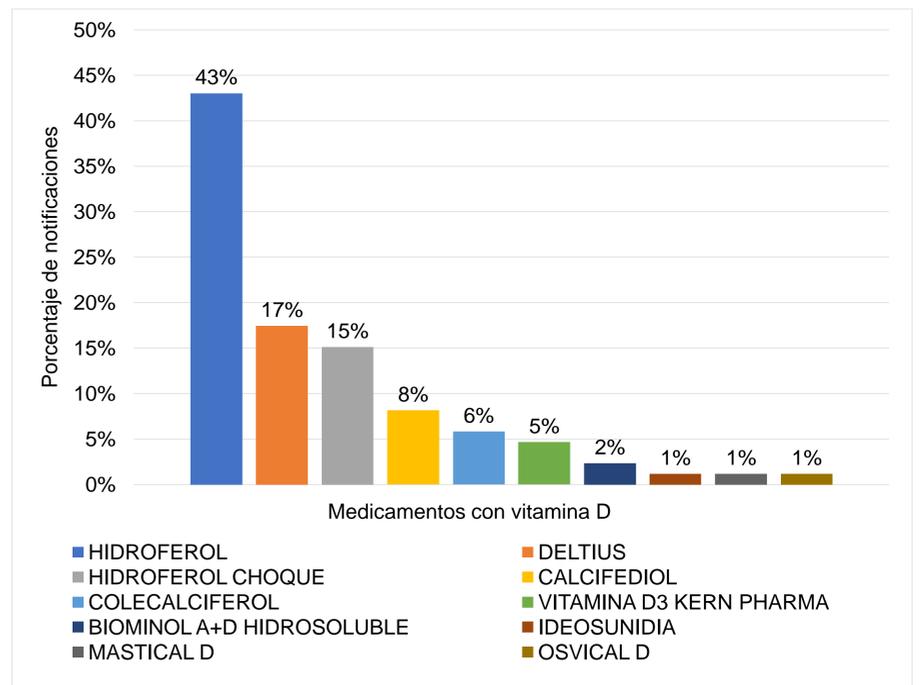


Figura 1. Distribución del porcentaje de casos notificados en función del medicamento con vitamina D implicado.

CONCLUSIONES

- Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas por sobredosis de vitamina D suponen un porcentaje pequeño pero no desdeñable debido a su gravedad.
- En los pacientes pediátricos las reacciones graves son más frecuentes.
- Algunos errores pueden ser evitados asegurando la necesidad que tiene el paciente de tomar el medicamento y recomendando la presentación y dosis más adecuada.
- En algunos casos se puede plantear realizar analíticas de seguimiento.
- En el momento de la dispensación, el farmacéutico debe corroborar que el paciente ha entendido las instrucciones ofrecidas por su médico.
- Se podrían mejorar los dispositivos utilizados para la toma de estos medicamentos.
- Las notificaciones de RAM realizadas al SEFV-H suponen una herramienta útil para identificar estos errores y tomar decisiones con el objetivo de evitar más casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients*. 24 de julio de 2018;10(8).
2. Rajakumar K, Reis EC, Holick MF. Dosing error with over-the-counter vitamin D supplement: a risk for vitamin D toxicity in infants. *Clin Pediatr (Phila)*. enero de 2013;52(1):82-5.
3. Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [citado 9 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/vitamina-d-casos-graves-de-hipercalcemia-por-sobredosificacion-en-pacientes-adultos-y-en-pediatria/>