

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 9, núm. 5 • octubre - desembre 2011



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Hidroferol® (calcifediol): casos d'hipercalcèmia i d'hipervitaminosi D
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Hidroferol® (calcifediol): casos d'hipercalcèmia i d'hipervitaminosi D ■

L'Hidroferol® és l'única especialitat farmacèutica comercialitzada a Espanya que conté com a principi actiu el calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol. El calcifediol és el principal metabòlit actiu de la vitamina D₃ i un substrat imprescindible per a la síntesi del calcitriol (1,25 dihidroxicolecalciferol) en el ronyó i en altres òrgans i teixits, on actua per mecanismes endocrins o autoparacrins. És un fàrmac comercialitzat a Espanya des de finals dels anys 70 i està indicat per al tractament de l'osteopènia secundària a hepatopatia, l'osteomalàcia, la síndrome de malabsorció de vitamina D, la tetània raquitògena, l'espasmofília, l'hiperparatiroidisme, la hipofosfatèmia familiar i l'osteodistròfia renal. És un medicament de dispensació amb recepta mèdica. Es troba disponible en tres presentacions farmacèutiques: l'Hidroferol® ampul·les bevibles (16.000 UI de calcifediol), l'Hidroferol® choques 3 mg ampul·les bevibles (180.000 UI) i l'Hidroferol® gotes (1 gota=240 UI). La posologia recomanada varia segons l'edat del pacient i la malaltia que origina el dèficit.^{1,2}

La funció principal de la vitamina D a l'organisme és regular el metabolisme fòsfor-calcí que és fonamental en múltiples funcions metabòliques, en la transmissió neuromuscular i la mineralització òssia. La vitamina D se sintetitza principalment a la pell per mitjà de la radiació ultraviolada (UVB) que prové del sol;

en menys quantitat s'obté d'alguns aliments naturals, com els peixos rics en greixos, el formatge, el rovell d'ou i el fetge, i també d'aliments enriquits amb vitamina D₂ (ergocalciferol) i vitamina D₃ (colecalfiferol), i del consum de suplementes dietètics. La vitamina D es transforma al fetge en 25-hidroxivitamina D o calcifediol per una primera hidroxilació, i després al ronyó es torna a hidroxilar i passa a 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol, que és la forma activa de la vitamina D.²⁻⁴

Hi ha diferents situacions que poden causar un dèficit de vitamina D, com són la disminució de la síntesi d'aquesta vitamina a la pell per manca d'exposició solar, una ingesta inadequada, pacients que tenen malabsorció intestinal, quan hi ha pèrdues accelerades de vitamina D i en els trastorns de la funció renal que impedeixen el pas de la 25 hidroxivitamina D a la forma activa.^{3,5}

Entre les manifestacions clíniques del dèficit de vitamina D trobem el raquitisme en els nens, l'osteomalàcia en els adults, i afavoreix el desenvolupament de l'osteoporosi en disminuir l'absorció del calci.^{2,4,5}

El calcifediol o 25 hidroxivitamina D té una semivida d'eliminació de dues a tres setmanes, per això es considera el millor indicador per avaluar els dipòsits de vitamina D a l'organisme. Si bé en la població general no es recomana fer un cribatge sistemàtic del dèficit de vitamina D, sí que es recomana estudiar la concentració plasmàtica de vitamina D si se sospita un raquitisme o una osteomalàcia per confirmar-ne el dèficit. Algunes guies també aconsellen mesurar-la en pacients amb un risc elevat de deficiència de vitamina D si la

dieta és inadequada, quan l'exposició solar és escassa, en cas de malabsorció intestinal, d'insuficiència renal, d'hepatopatia greu, si el pacient pren un fàrmac anti-epilèptic, en pacients d'edat avançada o quan es diagnostiqui una osteoporosi. Es considera que concentracions plasmàtiques de calcifediol entre 30 i 70 ng/ml són les més adequades.^{4,6-9} Pacients amb xifres per sota de 10 ng/ml tenen una deficiència greu de vitamina D i entre 20 i 30 ng/ml es considera un estat subòptim. En la majoria d'estudis no s'ha observat toxicitat quan les concentracions de calcifediol han estat inferiors a 100 ng/ml, el llindar de toxicitat s'ha establert a partir d'uns 200 ng/ml, que equivalen a una ingesta prolongada de vitamina D entre 10.000 i 40.000 UI al dia.^{4,6-9}

La quantitat diària de vitamina D que necessita l'organisme per mantenir concentracions adequades varia en relació amb l'edat. A la taula següent s'inclouen el promig d'ingesta diària de vitamina D expressat en unitats internacionals (UI) recomanat pel Comitè de Nutrició i Aliments del *National Institute of Health* (NIH) dels Estats Units, així com els límits màxims diaris recomanats de vitamina D.^{4,6-8}

Al Regne Unit la dosi diària recomanada de vitamina D és de 400 UI (10 µg) al dia en els adults, de 280 UI (7 µg) en nens entre els 6 mesos i els 3 anys i de 340 UI (8,5 µg) al dia en nens de menys de 6 mesos. L'aportació única d'aquestes quantitats sense una correcta exposició solar és insuficient per mantenir uns nivells correctes de vitamina D i prevenir el raquitisme i l'osteomalàcia, per aquest motiu recentment algunes societats científiques han augmentat la recomanació de la ingesta de vitamina D.¹⁰

A Europa una modificació recent de la directiva 2008/100/CE relativa a l'etiquetatge sobre les propietats nutritives dels productes alimentaris, estableix una quantitat diària recomanada de 200 UI (5 µg) de vitamina D.¹¹

La intoxicació per vitamina D és molt rara; cal una ingesta prolongada de quantitats elevades d'aquesta vitamina o la ingesta concomitant de dosis altes de calci. En gairebé tots els casos de toxicitat per vitamina D la sobredosificació n'és la causa. La hipervitaminosi D és més freqüent en nens tractats amb dosis altes de vitamina D, encara que també es veu en adults. Els símptomes es relacionen amb la hipercalcèmia causada per l'excés de vitamina D, com la debilitat, la fatiga, les nàusees, vòmits i el restrenyiment, la hipercalciúria, com la poliúria i els càlculs urinaris, els dipòsits de calci en teixits tous com el ronyó (nefrocalcinosi), vasos sanguinis, pulmó i cor, i poden arribar a ocasionar arítmia, coma i aturada cardíaca.²⁻⁵

És difícil establir les necessitats exactes de vitamina D, atès que no es disposa d'un mètode que predetermini la dosi que cal administrar. En general, la toxicitat associada al consum de suplementes de vitamina D és poc freqüent. No obstant això, recentment hi ha hagut un augment del nombre de casos publicats d'intoxicació per aquesta vitamina, on hi poden haver influït diversos factors. Atès que la vitamina D té un paper rellevant a l'organisme i la idea creixent que les concentracions de vitamina D són inadequades en una proporció important de la població ha afavorit la prescripció de suplementes d'aquesta vitamina i també n'ha augmentat el consum per iniciativa pròpia dels pacients. A més, cal destacar que entre la població hi ha la falsa creença que els suplementes vitamínics són innocus.^{2,4}

En la majoria de casos publicats la intoxicació és deguda a una sobredosificació. Als Estats Units la major part han estat per un error en el procés de fabricació i en l'etiquetatge dels suplementes dietètics de venda lliure.¹²⁻¹⁵ Tot i que això no s'ha constatat al nostre medi amb el gran nombre de complementos alimentaris que es troben comercialitzats, no es pot descartar que hi hagi també casos de sobredosi per errors diversos com els anteriorment esmentats, o fins i tot en la presa del producte.

L'any 2010, a Holanda, es van publicar els casos de dues dones de 73 i 75 anys que van ingressar a l'hospital per una hipercalcèmia greu després d'haver pres, per iniciativa pròpia, un suplement de vitamina D₃ d'acord amb les recomanacions del producte (150 UI al dia). L'Agència de seguretat alimentària holandesa va fer una anàlisi del producte que va revelar concentracions de vitamina D entre 100 i 1000 vegades més de les que constaven en la informació sobre la seva composició.¹¹

El 2011 s'ha publicat un altre cas d'una dona de 70 anys a qui s'havia prescrit per a una osteoporosi, carbonat càlcic 1.500 mg al dia i colecalciferol 1.000 UI al dia. Tres mesos després de l'inici del tractament va ser hospitalitzada per una hipercalcèmia greu, insuficiència renal i hipervitaminosi D. En aquest cas, per causa d'un error de dispensació, la pacient havia pres un preparat que contenia 50.000 UI d'ergocalciferol. Cal destacar que també prenia pel seu compte dos suplementes nutritius que contenien vitamina D₃ i calci, i que la pacient havia rebut una dosi diària total de 50.400 UI de vitamina D₃ i 3.100 mg de calci.¹³

Fins a octubre de 2011, al SEFV s'han rebut 27 notificacions espontànies amb Hidroferol® com a medicament sospitós que descriuen un total de 159 reaccions adverses. Els trastorns més freqüentment notificats

	Ingesta diària de vitamina D (UI)	Límits màxims diaris recomanats de vitamina D
lactants fins als 12 mesos	400 UI	1.000 a 1.500 UI
nens a partir d'un any, adolescents, adults fins a 70 anys, dones embarassades o en període de lactància	600 UI	nens d'1 a 8 anys 2.500-3.000 UI nens de més de 9 anys, adolescents, adults i dones embarassades o en període de lactància 4.000 UI
adults de més de 70 anys	800 UI	

han estat els del metabolisme i la nutrició (14), els del sistema nerviós (11), els trastorns generals (9) i els gastrointestinals (8). De les 27 notificacions, 10 (37%) descriuen un o més trastorns del metabolisme i la nutrició: hipercalcèmia (7 casos), hipercalcèmia i hipervitaminosi D (2) i hipervitaminosi D (2). Quatre casos [hipercalcèmia (3) i hipervitaminosi D (1)] han estat per causa d'una sobredosi accidental en el context d'un error de medicació. Cal destacar que tres d'aquests casos eren pacients amb insuficiència renal crònica, 3 van ser greus, van requerir ingrés hospitalari i es van recuperar després de la retirada de l'Hidroferol®.

■ Conclusió

La intoxicació per vitamina D representa un risc d'hipercalcèmia greu. La idea que en la població general les concentracions de vitamina D no són adequades, juntament amb la creença de innocuïtat dels suplementes vitamínics n'afavoreix el consum i n'infravalora el risc. Cal informar adequadament els pacients d'aquest risc, sobretot si prenen alhora altres suplementes que continguin vitamina D i/o calci, i estar atents a l'aparició de signes o símptomes d'intoxicació.

Davant d'un cas de sospita de toxicitat associat a l'ús de medicaments o d'altres preparats que conte-

nen vitamina D i/o calci, cal notificar-lo al Centre de Farmacovigilància de Catalunya.

Bibliografia

- 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. Medicaments amb vitamina D: per a qui i per què? *Butll Int 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 a <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamin-d> (consultat 03/11/2011).
- 7 Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Institute of Medicine of the National Academies. Disponible a www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx (consultat 03/11/2011).
- 8 Summary guideline. Vitamin D guidance. Barts and the London. Clinical effectiveness group. Disponible a <http://www.icms.qmul.ac.uk/chs/Docs/42772.pdf> (consultat 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 setembre.
- 15 Jacobsen RB, Hronek BW, Schmidt GA, Schilling ML. Hypervitaminosis D associated with a vitamin D dispensing error. *Ann Pharmacother* 2011;45:52.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2165/comrismed.htm>

■ Antagonistes dels receptors d'angiotensina II (ARA II) i risc de càncer

El passat mes d'octubre, l'AEMPS va informar dels resultats de la revisió que han dut a terme tant el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'Agència Europea de Medicaments (EMA), com el Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Humà de l'AEMPS, sobre el possible risc de càncer associat a l'ús dels ARA II. La revisió es va iniciar arran de la publicació d'una metanàlisi d'assaigs clínics on es va observar un lleuger augment del nombre de casos de càncer, sobretot de pulmó, en pacients trac-

tats amb ARA II, sense que s'observés un augment de la mortalitat per càncer o per altres causes. Les limitacions metodològiques d'aquesta metanàlisi i la posterior publicació de tres noves metanàlisis i de tres estudis epidemiològics en els quals no es va observar increment del risc de càncer ni de la mortalitat per càncer, no permeten establir una relació causal. S'ha conclòs que el balanç benefici-risc d'aquests medicaments es manté favorable en les condicions d'ús autoritzades.

Trobareu més informació a:

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

■ Citalopram, escitalopram i allargament de l'interval QT

L'AEMPS, en dues notes informatives d'octubre i desembre de 2011, va informar del risc d'allargament de l'interval QT i d'arítmies associat a l'ús de citalopram i escitalopram. Aquest risc va ser identificat en dos assaigs clínics multicèntrics controlats amb placebo en adults sans que havien rebut, en un d'ells, 20 i 60 mg al dia de citalopram; i 10 i 30 mg al dia d'escitalopram en l'altre. Els resultats dels estudis van mostrar que amb-

dós medicaments produeixen un allargament del QT i que aquest efecte depèn de la dosi.

A causa d'aquest risc, la dosi màxima diària recomanada de citalopram passa a ser de 40 mg i en pacients ancians o amb disfunció hepàtica la dosi màxima no hauria de superar els 20 mg al dia. Pel que fa a l'escitalopram, la dosi màxima diària recomanada passa a ser de 10 mg en pacients de més de 65 anys. Es contraindica l'ús de citalopram i escitalopram en pacients amb antecedents d'interval QT allargat, amb síndrome de QT llarg congènit i en combinació amb altres medicaments que allarguin el QT. També es recomana precaució en pacients amb factors de risc de *torsade de pointes*.

Trobareu més informació a:

www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_19-2011.pdf

www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_23-2011.pdf

■ Restriccions d'ús de la metoclopramida en nens i adolescents

L'AEMPS informa als professionals sanitaris sobre les noves condicions d'autorització de la metoclopramida, arran d'una avaluació europea de l'ús de medicaments en població pediàtrica. L'ús de metoclopramida es contraindica en nens de menys d'1 any i no es recomana en nens i adolescents entre 1 i 18 anys. Les fitxes tècniques i els prospectes dels medicaments que contenen metoclopramida s'actualitzaran per incloure aquesta informació de seguretat.

Trobareu més informació a:

www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_20-2011.pdf

■ Dabigatran (Pradaxa®) i risc d'hemorràgia

El dabigatran (Pradaxa®) és un anticoagulant oral inhibidor de la trombina, i pot produir hemorràgies. Atesa la seva eliminació sobretot per via renal, la insuficiència renal (IR) és un important factor de risc d'hemorràgia associat al seu ús.

Recentment, al Japó, s'han notificat alguns casos mortals d'hemorràgia en pacients d'edat avançada (70-100 anys), alguns d'ells amb IR greu, tractats amb dabigatran. Tot i que la IR greu ja és una contraindicació d'ús a Europa, les agències europees han revisat els casos notificats d'hemorràgia associats a dabigatran. D'acord amb aquesta revisió, el CHMP ha conclòs que cal insistir en què no s'han de tractar amb dabigatran pacients amb IR greu i que cal ajustar les dosis segons el grau de deteriorament de la funció renal per minimitzar el risc d'hemorràgia.

L'AEMPS va informar del risc d'hemorràgia associat a dabigatran i les noves recomanacions de vigilància de la funció renal, que inclouen el càlcul de l'aclariment de creatinina (ClCr) abans d'iniciar el tractament amb dabigatran, per identificar els pacients amb IR greu (ClCr<30 ml/min) en els quals està contraindicat. En els pacients tractats, cal avaluar la funció renal en situacions clíniques en què es pugui alterar la funció renal (hipovolèmia, deshidratació, ús concomitant d'altres fàrmacs). En pacients de més de 75 anys o amb IR moderada o lleu, la funció renal s'ha d'avaluar una vegada a l'any, com a mínim. També es recomana tenir en compte altres factors de risc d'hemorràgia, i seguir les precaucions d'ús i les possibles interaccions farmacològiques descrites a la fitxa tècnica.

Trobareu més informació a:

www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_21-2011.pdf

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Carles Constante.

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

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

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

<http://medicaments.gencat.cat>