

HIPERCALCEMIA POR INTOXICACIÓN CON VITAMINA D

Dr. Patricio Paredes¹
Dra. Doris Jerez Cárdenas¹
Dra. Verónica Villamar¹

RESUMEN

La hipercalcemia es una entidad poco frecuente, que a nivel mundial no se han reportado un número significativo de casos. A nivel nacional no se encuentran casos reportados según las estadísticas del INEC en el último reporte.

En el Hospital Baca Ortiz revisando los datos estadísticos del hospital tampoco hay reporte de casos por lo que este sería el primero reportado en los últimos 5 años.

A continuación presentamos el caso de un paciente de 9 meses de edad que al ingreso presenta un cuadro respiratorio acompañado de importante sintomatología abdominal con antecedente de recibir 17 días antes del ingreso una ampolla diaria de Raquiferol D por nueve días (600.000Ulc/amp de vitamina D) lo que equivale decir que el paciente recibe 1.500 veces las dosis recomendada, a las 44 horas de hospitalización presenta un claro deterioro clínico seguido de paro cardiorrespiratorio por 2 ocasiones, a las 56 horas de ingreso a UCIP el paciente fallece.

Palabras claves: Intoxicación por Vitamina D. Hipercalcemia.

SUMMARY

Hypercalcemia is a rare entity with few confirmed diagnoses being reported world-wide. At the national level the most recent INEC summary did not report any cases. A review of the statistics at Hospital Baca Ortiz also did not show any cases for the past year apart from the following patient.

This is the case of a 9 month old male patient admitted with respiratory and abdominal symptoms 17 days after receiving one amp (600,000 IU/amp) of vitamin D daily for nine days. This was 1,500 times the recommended dosage of Vitamin D for this patient. 44 hours after admission the patient showed a marked deterioration accompanied by cardiorespiratory arrest on two occasions. The patient died 56 hours after admission to the pediatric ICU.

Key words: Hypercalcemia Secondary to Vitamin D Intoxication

MÉTODOS DE ESTUDIO

Se realizó la revisión y análisis descriptivo de un caso clínico del departamento de cuidados intensivos del HBO de Quito - Ecuador y una revisión bibliográfica actualizada.

MARCO TEÓRICO

La Academia Americana de Pediatría recomienda 400 U.I. diarias de Vitamina D,¹ cantidad que previene deficiencias desde el nacimiento hasta la adolescencia en un niño normal. Los requerimientos de Vitamina D son mayores a menor edad y a mayor velocidad de crecimiento. Dependen de una adecuada exposición a la luz solar y de la normal absorción de grasa en el intestino. La Vitamina D se absorbe en el intestino y se deposita en el hígado, donde se hidroxila a 25 hidroxí Vitamina D (25-OH-D3) que constituye su principal metabolito, en el riñón la 25-OH-D3 se transforma principalmente en 1,25 (OH)₂ D3 proceso de hidroxilación que es influido por variaciones en la concentración de calcio y fósforo y tiene mecanismos de retroalimentación positiva con la paratohormona y negativa con la tirocalcitonina. En los casos de intoxicación se acumula 25-OH-D3 que se deposita en el tejido adiposo, hepático y muscular, lo cual condiciona una liberación retardada y provoca una hipercalcemia e hipercalcúria difíciles de controlar.

Se define hipercalcemia como la existencia de unas cifras elevadas de calcio en sangre, superiores a 10,5 mg/dl ($\text{Ca}^{++} > 2,6 \text{ mmol/L}$), y se la puede clasificar en tres grupos según su gravedad:

HIPERCALCEMIA	CA SÉRICO TOTAL	CA IÓNICO
Hipercalcemia grave	> 14mg/dl	>3,5mmol/l
Hipercalcemia moderada	12-24mg/dl	3,0-3,5mmol/l
Hipercalcemia leve	10,5-12mg/dl	2,6-3mmol/l

Con relación a la etiología de la hipercalcemia la intoxicación por vitamina D constituye una causa poco frecuente, constituyendo el hiperparatiroidismo primario y las neoplasias malignas el 90%.

CLASIFICACIÓN SEGÚN EL MECANISMO FISIOPATOLÓGICO:⁴

AUMENTO DE LA RESORCIÓN ÓSEA

- Hiperparatiroidismo primario y secundario
- Tumores malignos
- Hipertiroidismo
- Inmovilización
- Otros (hipervitaminosis A, ácido retinoico)

AUMENTO DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE CALCIO

- Ingesta de calcio elevada + excreción disminuida
 - > Insuficiencia renal crónica
 - > Síndrome de leche alcalinos
- Hipervitaminosis D
 - > Uso de derivados de la vitamina D
 - > Granulomatosis (Sarcoidosis y otras)

MISCELÁNEA

- Fármacos: litio, teofilina
- Insuficiencia renal aguda por rabdomiolisis
- Insuficiencia adrenal
- Feocromocitoma
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar e hiperparatiroidismo grave neonatal

MANIFESTACIONES DE LA HIPERCALCEMIA

Hay poca correlación entre los síntomas de presentación de hipercalcemia y las concentraciones de calcio sérico.

Los pacientes con concentraciones corregidas de calcio sérico total superiores a 14 mg/dL (>7.0 mEq/L ó 3.49 mmol/L) son por lo general sintomáticos. Se deberá de enfatizar que las manifestaciones clínicas están muy estrechamente relacionadas con la rapidez del comienzo de la hipercalcemia. Algunos pacientes

desarrollan signos y síntomas cuando el calcio se encuentra apenas elevado, mientras que otros con hipercalcemia ya establecida pueden tolerar niveles de calcio sérico mayores de 13 mg/dL (>6.5 mEq/L ó 3.24 mmol/L) con pocos síntomas. Las manifestaciones neuromusculares son por lo general más marcadas entre ancianos que entre individuos jóvenes.

Ralston y colaboradores observaron que la indisposición y la fatiga fueron las quejas más comunes durante la presentación del paciente, seguidos (en orden de tasa descendente de frecuencia) por varios grados de falta de sensibilidad, anorexia, dolor, poliuria-polidipsia, estreñimiento, náusea o vómito.

FRECUENCIA DEL SINTOMA ENTRE LOS PACIENTES TRATADOS DE HIPERCALCEMIA DE NEOPLASIAS MALIGNAS ESTRATIFICADOS POR CONCENTRACIONES CORREGIDAS DE CALCIO SÉRICO TOTAL DURANTE LA PRESENTACIÓN ³		
Concentración de Calcio Sérico		
SINTOMAS	<3.5 MMOL/L	>/=3.5 MMOL/L
Síntomas del SNC	41%	80%
Estreñimiento	21%	25%
Indisposición-Fatiga	65%	50%
Anorexia	47%	59%
Nausea y/o vómito	22%	30%
Poliuria y/o polidipsia	34%	35%
Dolor	51%	35%

* Adaptado de Ralston, Gallacher, Patel et al. [3]

La hipercalcemia a nivel renal causa un defecto tubular reversible en el riñón que da lugar a la pérdida de capacidad de concentración urinaria y poliuria. La disminución en el consumo de líquidos y la poliuria producen síntomas asociados con deshidratación, incluyendo sed, mucosa seca, disminución o ausencia de sudor, turgor precario de la piel y orina concentrada. La reducción de la reabsorción proximal de sodio, magnesio y potasio ocurre como resultado de la depleción de sal y agua causada por deshidratación celular e hipotensión. La insuficiencia renal puede ocurrir como resultado de la disminución de filtración glomerular, una complicación observada con mayor frecuencia en pacientes con mieloma. Se pueden precipitar cristales de fosfato de calcio en los túbulos renales para formar cálculos renales (nefrolitiasis y la nefrocalcinosis) como consecuencia de una hipercalcemia bien establecida. Cuando éstos ocurren, se deberá considerar el hiperparatiroidismo primario coexistente.

También se ha descrito la presencia de nefritis intersticial aguda que clínicamente se presenta como deterioro agudo de la función renal acompañado de fiebre, dolor en flanco y eritema cutáneo. Puede haber oliguria hasta en 20% de los casos. Frecuentemente aparecen otras manifestaciones de hipersensibilidad como hepatitis, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. En la forma secundaria a medicamentos, los síntomas aparecen 10 a 20 días después de iniciado el tratamiento.

La elevación del producto calcio x fósforo en el suero sobre 65-75 por un tiempo prolongado produce precipitación de sales de calcio en tejidos blandos, que se traduce en prurito, litiasis renal, nefrocalcinosis, calcificaciones vasculares, cardíacas y pulmonares.¹

MANEJO

Los pacientes con niveles mayores de calcio sérico mayores de 12 mg/dL deben ser hospitalizados para determinar la causa de hipercalcemia. También es conveniente hospitalizar a aquellos pacientes que presenten signos o síntomas del sistema nervioso central, así como a aquellos con alteración de la función renal.² La rehidratación es el primer paso esencial en el tratamiento de hipercalcemia moderada o

grave. Aunque menos del 30% de los pacientes logran normocalcemia con hidratación sola, el reabastecimiento de fluido extracelular, la restauración del volumen intravascular y la diuresis salina son fundamentales en la terapia inicial.⁵

1. Hidratación con solución salina al 0.9%, ya que el Na inhibe la reabsorción tubular proximal de Ca. Administrar de 100-200ml/m²/h.
2. Diuréticos del asa (por ejemplo, furosemida, bumetanida y ácido etacrínico) inducen la hipercalcemia al inhibir la reabsorción de calcio en la rama ascendente del asa de Henle, pero no deberán ser administrados hasta que se logre la expansión de volumen. Furosemida 1-3mg/Kg/dosis c/2-4h (inhibe la reabsorción de calcio en la rama ascendente del asa de Henle), con el fin de mantener diuresis de 2,5-4ml/Kg/h, con este tratamiento es posible reducir un promedio de 3mg/dl en 48h el nivel sérico del calcio.
3. Corrección de alteraciones electrolíticas con control c/4-6h.
4. Retirada del calcio de la dieta
5. Movilización del paciente⁶

La utilización de otros tratamientos específicos está indicada en:

- Pacientes sintomáticos con una concentración inicial de Ca sérico superior a 14gr/dl.
- Pacientes con IC o renal
- Pacientes con signos de sobrecarga de líquidos o que no responden a diuresis salina tras 12 horas de tratamiento.
- Pacientes sintomáticos que mantienen una concentración de Ca de 12mg/dl tras la administración de S. Salina.

Entre los tratamientos específicos están:

- Difosfonatos; el etidronato se usa a dosis de 7,5mg/Kg/día en perfusión IV de 4 horas una vez al día durante 3-7 días. La concentración sérica del calcio empieza a disminuir a los 2 días y alcanza su nadir al 7 día.
- Calcitonina puede ser útil en procesos malignos o pacientes inmóviles, inhibe la reabsorción osteoclástica del hueso. 3-6 Unidades

MRC/Kg/día en perfusión IV continua, puede disminuir el Ca de 2-3mg/dl a partir de las 6 – 10h de su administración.

-Cis-platino: (100MG/m²SC) eficaz en hipercalcemia inducida por cáncer y refractaria a la hidratación, su máximo efecto ocurre a los 10 días del tratamiento y persiste durante 38 días. Parece inhibir la PTH y la osteólisis inducida por el tumor.

-Hemodiálisis y diálisis peritoneal; particularmente útil en pacientes con I.R.A. Una hora de hemodiálisis extrae un equivalente a 8 horas de diuresis forzada y a 6 horas de diálisis peritoneal.

En las hipercalcemias relacionadas con hipervitaminosis D el tratamiento incluye uso de:

Glucocorticoides: aumentan la excreción de calcio urinario e inhiben la absorción gastrointestinal de calcio mediada por vitamina D. Sin embargo, la respuesta es por lo general lenta; pueden transcurrir de una a dos semanas antes de que las concentraciones de calcio sérico disminuyan. La hidrocortisona oral (100-300 mg) o su equivalente glucocorticoide pueden ser administrados diariamente; no obstante, las complicaciones relacionadas con el uso de esteroides por largo tiempo limitan su utilidad inclusive entre pacientes que responden.⁶

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente de 9 meses, de sexo masculino, con un cuadro clínico de 11 días de evolución caracterizado por constipación, irritabilidad, succión débil, vómito copioso, alza térmica, acude a facultativo quien coloca supositorio, hidrata vía venosa por 24 horas y da el alta prescribiendo antiemético y naproxeno sódico, sin modificar el cuadro, luego de 24 horas se suma gran irritabilidad, rechaza el alimento es llevado al hospital local en donde diagnostican de infección intestinal, prescribiendo cefalexina. Treinta horas antes del ingreso se suma tos seca intensa, dificultad respiratoria marcada, somnolencia, astenia y anorexia por lo que transfieren a esta casa de salud. En los APP el paciente presenta desde el nacimiento retraso psicomotor para lo cual facultativo prescribe hace 17 días Raquiferol D 1 amp/día por 9 días.

Al examen físico ingresa con signos vitales estables con apoyo de oxígeno por mascarilla, somnoliento. Fontanela bregmática deprimida. Piel y conjuntivas pálidas, pupilas isocóricas reacción lenta. Gran aleteo nasal. Retracciones subcostales marcadas.

Regular entrada de aire en ambos campos, estertores y sibilancias esporádicas. Abdomen: globoso, depresible, RHA conservados.

Exámenes:

A su ingreso presenta leucocitosis 17600 con neutrofilia 89.7% Destaca hipercalcemia grave de 16.5mg/dl; resto de electrolitos normales. GSA: pH 7.26 pCO₂ 39.9 pO₂ 42.3 HCO₃ 17.1 EB -9.2 SatO₂ 67.8. Posteriormente presenta descenso de leucocitos a 5500, mientras los valores de calcio descienden insignificativamente a 15.9mg/dl y gasométricamente con acidosis marcada pH 6.68 pCO₂ 136.6 pO₂ 31.4 HCO₃ 15.8 EB -22.3 SatO₂ 15.4

Evolución:

A las 32 horas de hospitalización: mal estado general, signos de mala perfusión, bradicardia que necesita adrenalina para revertir, en la gasometría una acidosis marcada, edema generalizado y un balance positivo de 1000cc. A las 40 horas el paciente fallece.

DISCUSIÓN

Es un paciente de 9 meses con un antecedente de ingesta de 600.000UI/día de vitamina D por el lapso de 9 días, con un total de 5 400.000 UI, si tomamos en cuenta que la dosis recomendada de vitamina D es de 400UI/día la administración iatrogénica superó 1.500 veces la misma, la sintomatología por intoxicación por vitamina D se produce cuando las dosis superan 100 veces el valor normal, por lo que se produjo una hipercalcemia grave que constituye la principal complicación de la intoxicación por vitamina D. Por ser una vitamina liposoluble se deposita en el tejido adiposo, hepático y muscular, lo cual condiciona una liberación retardada y provoca una hipercalcemia e hipercalcemia difíciles de controlar. Con relación al manejo; la hiperhidratación y el uso de diuréticos de asa logran normocalcemia en menos del 30% de los pacientes, los corticoides son de elección para el manejo, y en caso de falla al tratamiento o instauración de falla renal

o cardíaca está indicada la diálisis peritoneal o hemodiálisis.

CONCLUSIONES

Aunque no existen datos estadísticos con relación a la intoxicación por vitamina D iatrogénica, es importante reconocer que constituye un problema latente en nuestro medio, siendo necesario estandarizar las indicaciones precisas para el uso de vitamina D así como las dosis recomendadas para la edad de los pacientes, por lo que la monitorización permanente de los pacientes es imprescindible, sin olvidar los signos y síntomas que nos orienten a pensar en el desarrollo de una hipercalcemia, orientada a tomar las medidas necesarias, en primer lugar suspender el fármaco administrado y suprimir el

calcio de la dieta del paciente realizar exámenes complementarios para determinar la necesidad de tratamiento hospitalario o intradomiciliario.

RECOMENDACIONES

- Estandarizar las indicaciones para el uso de vitamina D en pediatría.
- Difundir las dosis recomendadas según la edad de los pacientes.
- Monitoreo continuo de los pacientes.
- Conocer los signos y síntomas que orienten a pensar en la instauración de hipercalcemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Revista Chilena de Pediatría. Vol. 55 N° 4. Intoxicación por Vitamina D en el Lactante. Dra. Helia Molina M.1; Dra. Patricia Mena N.2; Dr. Pablo Vial C.3; Dra. M. Elvira Fernandez L.4; Dra. M. Luisa Alcazar S.5; Dr. Santiago Muzzo B.5. Vitamin D Intoxication in Two Infants.
2. Lizcano Fernando y cols, Hipercalcemia, en (on line) www.fepafen.org.ve. Pag 1-4. Cap VIII. Bogotá
3. University of Bonn, Medical Center . Hipercalcemia. 208/04462. www.meb.uni-bonn.de/Cancernet/spanish/
4. Fistera. Hipercalcemia. 23/5/2005 - Guías Clínicas 2005; 5 (21). www.fistera.com/guias2/hipercalcemia.asp
5. Ruza Tarrio Francisco y Cols, Tratado de cuidados intensivos pediátricos, Vol II, Edición 3, pag. 1111-1113. 2003. Edición Norma-Capitel.
6. Instituto Nacional del Cáncer. Hipercalcemia. 10/19/05. cancer.gov/espanol.