# Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (17). La intoxicación por vitamina D

V.M. García Nieto*, M. Zafra Anta**

*Coordinador del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP. Director de *Canarias Pediátrica*
**Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada. Miembro del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP

## Prólogo

El artículo que nos ocupa no hace referencia de modo ajustado al concepto propio de esta serie de trabajos. La cuestión es que la intoxicación por vitamina D, desgraciadamente, aún no ha pasado a la historia. En el gráfico elaborado con el buscador *Ngram Viewer*, se observa la evolución del término *"vitamin D intoxication"*. En la imagen, se aprecia una reducción en la última década del pasado siglo, para luego ascender en los últimos años (Fig. 1). Es interesante dialogar sobre lo que ha podido haber sucedido al respecto.

## La vitamina D

En un artículo previo de esta serie[1], se recordaba como el médico inglés Edward Mellanby (1884-1995) comunicó que se podía producir raquitismo en perros enjaulados no expuestos a la luz solar, alimentados a base de copos de avena. Por otra parte, se sabía que el raquitismo podía ser curado con aceite de hígado de bacalao. Su uso era una práctica común en las costas de las islas británicas (Islas Hébridas) (Fig. 2)[2,3] y de los países escandinavos, destinado a prevenir y curar esa enfermedad deformante de los huesos; más tarde, se supo que su actividad antirraquítica estaba en relación con el alto contenido en una nueva vitamina liposoluble a la que se denominó



**Figura 2.** "Una «casa negra» típica en Lewis (Hébridas), donde los dientes de las personas son excelentes y no existe raquitismo, a pesar de las malas condiciones higiénicas"[3].

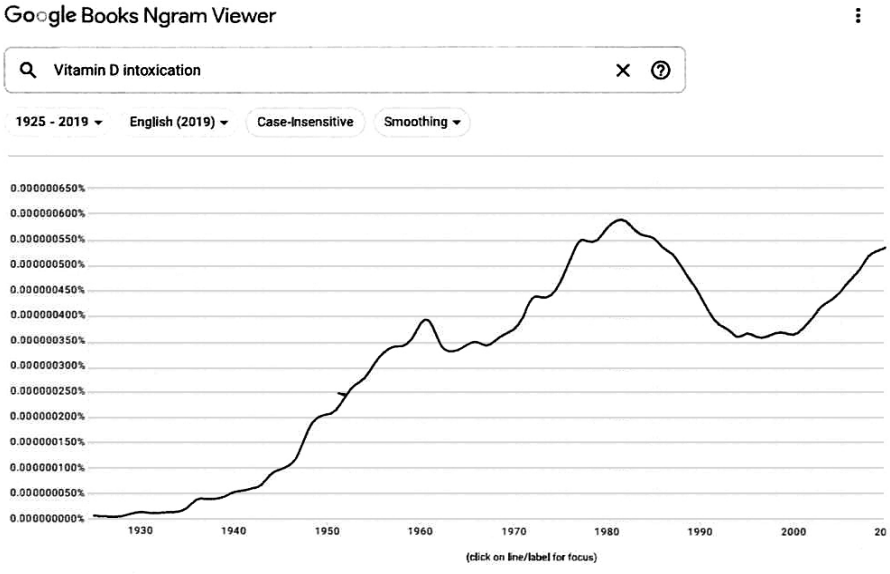



**Figura 1.** Gráfica elaborada con el buscador *Ngram Viewer* en la que se observa la evolución del término *"vitamin D intoxication"* desde 1925 a 2019.



**Figura 3.** Adolf Otto Windaus (1876-1959)[4].

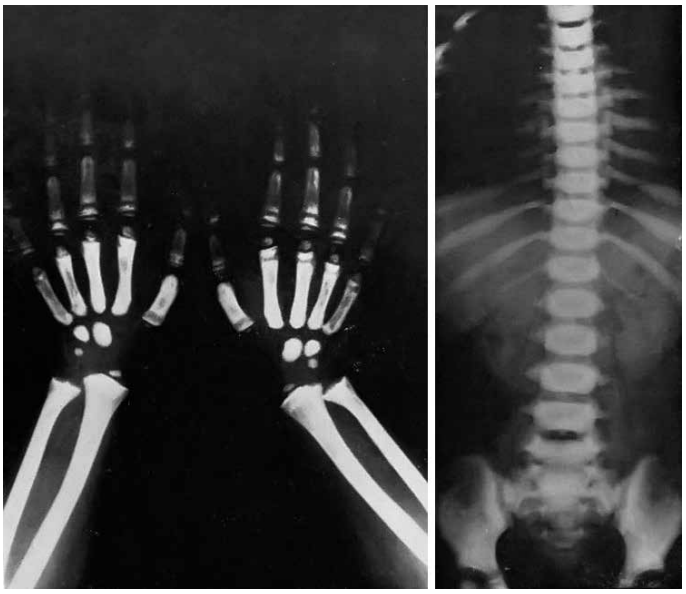


**Figura 4.** "Intensa esclerosis ósea tanto en los huesos de las extremidades como en la columna vertebral"[19].

vitamina D. Su identificación química se desarrolló a partir del descubrimiento de una sustancia vegetal ya conocida, el ergosterol, que era precursora de una sustancia con actividad de vitamina D. Adolf Otto Windaus (1876-1959) (Fig. 3) recibió el Premio Nobel de Química en 1928 por sus investigaciones acerca de la constitución de los esteroles y su conexión con las vitaminas[4]. En colaboración con el laboratorio Elberfeld, el grupo de trabajo dirigido por Windaus aisló en 1932 un producto formado a partir de la irradiación del ergosterol. La estructura química de la vitamina $D_2$ se dilucidó en el año 1936. El concepto *vitamina D* se aplicó a dos sustancias liposolubles, a saber, colecalciferol (vitamina D3) y ergocalciferol (vitamina D2). La principal pro-vitamina hallada en la piel es el *7-dehidrocolesterol*. La radiación solar lo convierte en *colecalciferol* (vitamina D3).

## La profilaxis antirraquítica

Después de la segunda guerra mundial, se inició en Inglaterra un programa de profilaxis antirraquítica consistente en enriquecer con vitamina D los alimentos destinados al consumo infantil. Se calculó que, por término medio, cada lactante inglés recibía unas 4.000 U.I. diarias. A principios de la década de los 50, Reginald Lightwood (1898-1985) describió una forma de hipercalcemia, de etiología aparentemente imprecisa, a la que denominó "Hipercalcemia idiopática"[5]. Desde entonces se publicaron en ese país muchos casos de esa "nueva" entidad (7,2 casos nuevos/mes). La etiología después de un amplio debate parecía evidente. Algunos autores señalaron que la *Hipercalcemia idiopática* no era una entidad como tal, sino que se trataba de una intoxicación por vitamina D. La consecuencia de lo referido fue doble. Por un lado, se redujo el contenido en vitamina D de los productos dietéticos infantiles y, por otro, se alumbró un nuevo término, la hipersensibilidad a la vitamina D. En efecto, se describió que algunos niños habían tenido hipercalcemia al recibir únicamente 1.000 U.I. diarias[6]. Esta hipersensibilidad era difícil de explicar en su momento. De ello, se tratará más adelante.

## Los primeros casos de intoxicación por colecalciferol. Los "choques" de vitamina D

Existen referencias de casos de intoxicación por vitamina D desde los años 30 del pasado siglo; es decir, poco después de cuando debió estar disponible[7], aunque la mayor frecuencia se describió en los últimos años de la siguiente década[8-15]. Igualmente, en esos años se refirieron los primeros casos fatales[16]. Los niños afectos desarrollaban cuadros clínicos consistentes en: anorexia, vómitos, hipotonía, estreñimiento, poliuria y polidipsia. Cuando se hacían determinaciones analíticas, se constataba una hipercalcemia notoria y niveles elevados de creatinina. Además, se comprobó la existencia de nefrocalcinosis radiológica[17], aunque no en todos los casos[18].

En la radiografía de los huesos de las extremidades y columna (Fig. 4) y en el cráneo (Fig. 5), se describieron imágenes de esclerosis[19], así como bandas densas metafisarias en los huesos largos (Fig. 6)[20].

Desde el punto de vista renal, existía defecto de la capacidad de concentración[21]; la poliuria era resistente al tanato

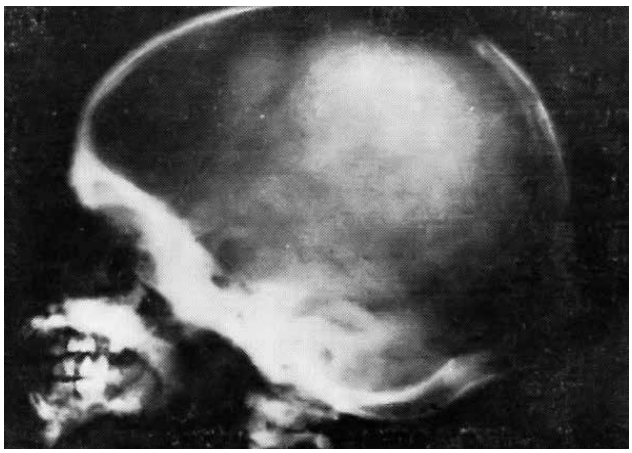


**Figura 5.** "En la radiografía del cráneo se aprecia la esclerosis ósea tanto en la bóveda como en la base del cráneo y en el sector facial"[19].

de pitresina[19]. En algunos casos, se evidenció glucosuria[21,22] y defecto de acidificación tubular renal distal[19] y, en otros, hipertensión arterial[19,22]. Más grave fue la presencia de enfermedad renal crónica con reducción mantenida del filtrado glomerular renal e, incluso, la entrada en un programa de hemodiálisis[22]. Curiosamente, el grupo de Nefrología Pediátrica del *Hôpital Enfants Malades* de París manifestó, a partir de unos trabajos que habían realizado en animales de experimentación, que estimaban que la hipercalcemia no era la causa de la nefrocalcinosis, sino que se trataba de un efecto directo de la vitamina D[23]. Este aserto no se comprobó posteriormente.

También, se comprobó la aparición de complicaciones neurológicas tardías, como parálisis facial periférica y disminución del coeficiente intelectual[22].



**Figura 6.** "Bandas densas metafisarias en la metáfisis tibial inferior"[20].

Durante varias décadas y en varios países (nuestro país, uno de ellos), se podía disponer de viales que contenían grandes dosis de vitamina D. Estaban ideados para una administración única. Así, fue frecuente la administración a niños, sobre todo lactantes, de una megadosis ("choque") de 600.000 U.I. de colecalciferol, especialmente, en lugares poco soleados o en circunstancias en las que parecía poco probable la administración preventiva de la vitamina a las dosis adecuadas de forma mantenida. Las consecuencias no se hicieron esperar[19,20,24], aunque hubo menos casos de intoxicación hipercalcémica de lo esperado[18].

## La intoxicación por vitamina D en España

En España conocemos la publicación de algunos casos a finales de los años 60 del pasado siglo[18,25,26]. La discrepancia sobre la toxicidad de la vitamina D en ese momento era la regla. En el *Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría,* se publicó en 1969 un artículo que era el transcrito de unas conferencias impartidas en Santa Cruz de Tenerife y Las Palmas de Gran Canaria por el profesor Enrique Casado de Frías; en ese momento, era catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca[18]. El autor afirmaba que existía mucha disparidad en la aceptación de la capacidad de los choques vitamínicos para producir enfermedad y que, en disparidad con A. Valls[25], "son realmente pocos los casos de hipervitaminosis que hemos tenido la oportunidad de asistir". El autor de la conferencia, no obstante, mencionaba algunos casos mortales ocurridos como consecuencia de dicha práctica.

A finales de los años 70 y hasta mediados de los 80, se siguieron publicando en España casos y series de niños intoxicados por vitamina D[19-22,24].

La IX Reunión Nacional de Nefrología Pediátrica se celebró en Sevilla en mayo de 1982. El tema preferente fue el metabolismo del calcio. Una Mesa Redonda versó sobre nefrocalcinosis. Pues bien, como expresión de la importancia del tema en ese momento en España, hasta cinco hospitales nacionales sumaron noventa casos pediátricos de intoxicación por colecalciferol. En ese congreso, miembros de la Sección de Nefrología del *Hospital La Fe* de Valencia presentaron 71 pacientes que habían sido remitidos a dicho Centro en el periodo comprendido entre 1973 y 1981. Todos tenían el antecedente de la administración de dosis masivas de vitamina D. Pues bien, solo 32/71 (45 %) mostraron calcemias iguales o superiores a 11 mg/dl[27]. Por otra parte, el Servicio de Bioquímica Clínica del *Hospital Universitario Puerta de Hierro* de Madrid recopiló los resultados obtenidos a partir de 25.567 muestras estudiadas durante un periodo de seis años. Globalmente, se encontró hipervitaminosis D en 475 muestras (1,86 %), de las cuales solo 51 se asociaban con hipercalcemia[28]. Los resultados obtenidos en esos últimos estudios nos conducen al concepto de hipersensibilidad a la vitamina D.

## La hipersensibilidad a la vitamina D

En la actualidad, parece vislumbrarse que la hipersensibilidad a la vitamina D debe estar en relación bien con la existencia de distintos polimorfismos del receptor de la vitamina D (VDR) que favorecen una ganancia de función, o bien, por un incremento en la densidad de VDR nucleares. Sobre los distintos polimorfismos del VDR existen muchos trabajos escritos en la literatura reciente. Por otra parte, un incremento en la densidad de VDR se ha relacionado con la fisiopatología de la *Hipercalciuria idiopática*. En 1993, se demostró que en las ratas con hipercalciuria espontánea *(genetic hypercalciuric stone-forming)* existía un incremento en el número de VDR de sus células intestinales[29], lo que favorecía un aumento de la capacidad funcional de los complejos calcitriol-VDR con la consecuencia de un incremento en el transporte intestinal de calcio. Yao et al. comprobaron en esos animales, que existía una respuesta incrementada de los VDR a mínimas dosis de calcitriol, lo que implicaba que no eran necesarios niveles muy elevados del mismo para amplificar su respuesta[30].

## Las publicaciones recientes acerca de la intoxicación por vitamina D

Después de los artículos que aparecieron en España a mediados de los años 80[22], se han divulgado pocos casos en la edad pediátrica, aunque esto no quiere decir que no hayan existido[28]. En 2011 se dieron a conocer tres casos en lactantes, hijos de inmigrantes latinoamericanos, que recibían suplementos nutricionales desde su país de origen[31]. También, en España se comunicó un caso en un adulto tras la ingesta de suplementos de venta sin receta (OTC: *over-the-counter*)[32].

Fuera de nuestro país, en los últimos años se han descrito nuevos casos en niños tratados con multivitamínicos mandados por falta de apetito o retraso en el crecimiento[33] o administrados por persistencia de la fontanela mayor[34]. Asimismo, en las últimas décadas, se han publicado en revistas de habla

inglesa bastantes casos de hipercalcemia aguda secundaria a la administración de suplementos OTC[35,36]. En una cohorte de pacientes con fibrosis quística controlados en un único Centro, se identificó la intoxicación en varios casos. El hecho se atribuyó a un error en la preparación de píldoras magistrales de vitaminas liposolubles[37]. La esclerosis múltiple es uno de los trastornos crónicos más estudiados que se ha asociado con la deficiencia de vitamina D, de tal modo que la hipovitaminosis D se ha descrito como un contribuyente potencial al riesgo de desarrollar esclerosis múltiple. En pacientes con este trastorno tratados con colecalciferol se ha descrito algún caso de intoxicación[38].

## Epílogo

El hombre es el único animal que tropieza dos veces en la misma piedra (Néstor Roulet, escritor y filósofo) (Fig. 1).

## Bibliografía


1. García Nieto VM, Zafra Anta M. Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (5). Tetania, espasmofilia y raquitismo carencial. En: Historia de la Medicina y la Pediatría. Pediatría Integral. 2021; 25: 388.e1-388.e7. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-10/historia-de-la-medicina-y-la-pediatriaenfermedades-pediatricas-que-han-pasado-a-la-historia-5-tetania-espasmofilia-y-raquitismo-carencial/.
2. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. Lancet. 1919; 1: 407-12.
3. Mellanby E. Discussion on the importance of accessory food factors (vitamines) in the feeding of infants. Proc R Soc Med. 1920; 13: 57-77.
4. The Nobel Prize. Adolf Windaus. Facts. Disponible en: https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1928/windaus/facts/.
5. Lightwood R, Stapleton T. Idiopathic hypercalcaemia in infants. Lancet. 1953; 265: 255-6.
6. Lowe KG, Henderson JL, Park WW, McGreal DA. The idiopathic hypercalcaemic syndromes of infancy. Lancet. 1954; 267: 101-10.
7. Ham AW, Lewis MD. Hypervitaminosis D rickets: action of vitamin D. Brit J Exp Pathol. 1934; 15: 228.
8. Bauer JM, Freyberg RH. Vitamin D intoxication with metastatic calcification. J Am Med Assoc. 1946; 130: 1208-15.
9. Schreiber G. L'intoxication par vitamine D2 chez l'enfant. Concours Med. 1946; 68: 1047.
10. Debré R. Action toxique de la vitamine D2 donnée à doses trop fortes. Arch. Franc. Pédiat. 1946; 111: 385.
11. Anning ST, Dawson J, Dolby DE, Ingram JT. The toxic effects of calciferol. Q J Med. 1948; 17: 203-28.
12. Peeters R. Vitamine D intoxicatie bij zuigelingen; naar aanleiding van vijf gevallen. Belg Tijdschr Geneesk. 1948; 4: 518-24.
13. Debré R, Brissaud HE. Danger des doses excessives de vitamine D2 chez l'enfant Bull Acad Natl Med. 1949; 133: 596-600.
14. Chaplin H Jr, Clark LD, Ropes MW. Vitamin D intoxication. Am J Med Sci. 1951; 221: 369-78.
15. Follis RH. Hypervitaminosis D. Amer J Clin Pathol. 1956; 26: 400.
16. Jelke H. Vitamin D intoxication in a case of parathyroprival tetany; report of a fatal case with autopsy findings. Acta Med Scand. 1949; 132: 339-52.
17. Lessard R, Labrie F, Beaudet M. Vitamin D intoxication, hypercalcemia and nephrocalcinosis. Laval Med. 1963; 34: 1070-80.
18. Casado de Frías E. Vitamina D e hipercalcemia. Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría. 1969; 3: 195-205.
19. Méndez Aparicio FM. Intoxicación por vitamina D manifestada por una anemia y osteosclerosis. Rev Esp Pediat. 1981; 37: 221-2.
20. Sánchez-Valverde F, Nadal I, Olivera JE, Oyarzábal M, Urzainki F, Sánchez Echenique M. Intoxicación por vitamina D. Presentación de tres casos. Bol S Vasco-Nav Ped. 1982, 17: 1-8.
21. Castelló F, Callís L, Nieto JL, Vilaplana E. Hipervitaminosis D. Revisión de 15 casos. An Esp Pediatr. 1979; 12: 207-18.
22. Navarro M, Acevedo C, Espinosa L, Peña A, Picazo ML, Larrauri M. Intoxicación por vitamina $D_3$ y secuelas irreversibles. An Esp Pediatr. 1985; 22: 99-106.
23. Royer P, Mathieu H, Habib R. Nefrocalcinosis y riñón en la hipercalcemia. En: Problemas actuales de nefrología infantil, ed. esp. Barcelona: Ed. Toray; 1965. p. 246-64.
24. Castro M, Pavón P, Monasterio L, Varela J, Bravo M. Hipercalcemia en la infancia. A propósito de dos casos de intoxicación por vitamina $D_3$. Rev Esp Pediat. 1976; 32: 335-44.
25. Valls A. Uso y abuso de la vitamina D. Boletín de la Sociedad Valenciana de Pediatría. 1967; 36: 319.
26. Pereda JM, Arnal P, Cavanilles JM, González Miranda F, Facal JL. Intoxicación por vitamina D con nefrocalcinosis radiológicamente visible. Rev Clin Esp. 1968; 110: 61-4.
27. Lurbe A, Zamora I, Mendizábal S, Bosca J, Simón J. Factores condicionantes en la intoxicación por vitamina D y pronóstico de su nefropatía. Libro de resúmenes, ponencias y comunicaciones de la IX Reunión Nacional de Nefrología Pediátrica. Sevilla: Sección de Nefrología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría; 1982. p. 58.
28. Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Granado-Lorencio F. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. Clin Nutr. 2016; 35: 1354-8.
29. Li XQ, Tembe V, Horwitz GM, Bushinsky DA, Favus MJ. Increased intestinal vitamin D receptor in genetic hypercalciuric rats. A cause of intestinal calcium hyperabsorption. J Clin Invest. 1993; 91: 661-7.
30. Yao J, Kathpalia P, Bushinsky DA, Favus MJ. Hyperresponsiveness of vitamin D receptor gene expression to 1,25-dihydroxyvitamin D3. A new characteristic of genetic hypercalciuric stone-forming rats. J Clin Invest. 1998; 101: 2223-32.
31. 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 tres casos. An Pediatr (Barc). 2011; 74: 409-12.
32. Granado-Lorencio F, Rubio E, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Rodríguez-Pena R, García López FJ. Hypercalcemia, hypervitaminosis A and 3-epi-25-OH-D3 levels after consumption of an "over the counter" vitamin D remedy. a case report. Food Chem Toxicol. 2012; 50: 2106-8.
33. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Dizdarer C, Böber E. Acute vitamin D intoxication possibly due to faulty production of a multivitamin preparation. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013; 5: 136-9.
34. Talarico V, Barreca M, Galiano R, Galati MC, Raiola G. Vitamin D and risk for vitamin A Intoxication in an 18-month-old boy. Case Rep Pediatr. 2016; 2016: 1395718.
35. Klontz KC, Acheson DW. Dietary supplement-induced vitamin D intoxication. N Engl J Med. 2007; 357: 308-9.
36. Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. N Engl J Med. 2001; 345: 66-7.
37. Planté-Bordeneuve T, Berardis S, Bastin P, Gruson D, Henri L, Gohy S. Vitamin D intoxication in patients with cystic fibrosis: report of a single-center cohort. Sci Rep. 2021; 11: 7719.
38. De Vincentis S, Russo A, Milazzo M, Lonardo A, De Santis MC, Rochira V, et al. How Much Vitamin D is Too Much? A Case Report and Review of the Literature. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2021; 21: 1653-9.