

TÍTULO: RECOMENDACIONES DE VITAMINA D PARA LA POBLACIÓN GENERAL

Autores: Mariela Varsavsky¹, Pedro Rozas Moreno², Antonio Becerra Fernández³, Inés Luque Fernández⁴, José Manuel Quesada Gómez⁵, Verónica Ávila Rubio⁶, Antonia García Martín⁶, María Cortés Berdonces⁷, Silvia Naf Cortés⁸, Manuel Romero Muñoz⁹, Rebeca Reyes García¹⁰, Esteban Jódar Gimeno¹¹, Manuel Muñoz Torres⁶. En representación del Grupo de trabajo de Osteoporosis y Metabolismo mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

¹Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina. ²Servicio de Endocrinología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. ³Unidad de Identidad de Género. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá. Madrid. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Salud de Toledo. ⁵Unidad de Metabolismo Mineral, UGC Endocrinología y Nutrición. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía. RETICEF. ⁶Unidad de Metabolismo Óseo, UGC Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Granada. RETICEF. ⁷Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ruber Juan Bravo. Madrid. ⁸Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. IISPV. Universitat Rovira i Virgili. CIBERDEM. ⁹Unidad de Endocrinología y Nutrición. HGU Rafael Méndez. Lorca. Murcia. ¹⁰Unidad de Endocrinología. Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca. Servicio de Endocrinología. Clínica San Pedro, Almería. ¹¹Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospitales Universitarios Quirón Salud Madrid. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Madrid.

Resumen:

Objetivo: Proporcionar unas recomendaciones basadas en la evidencia sobre el manejo del déficit de Vitamina D en población general.

Participantes: Miembros del Grupo de trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la SEEN.

Métodos: Se empleó el sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) para establecer tanto la fuerza de las recomendaciones como el grado de evidencia. Se realizó una búsqueda sistemática en Medline de la evidencia disponible para vitamina D y el título de cada capítulo. Se revisaron artículos escritos en inglés con fecha de inclusión hasta 17 de marzo del 2016. Tras la formulación de las recomendaciones, éstas se discutieron de manera conjunta en el grupo de trabajo.

Conclusiones: Este documento resume los datos acerca de el déficit de Vitamina D en lo que respecta a su prevalencia, etiología, indicaciones de cribado, niveles adecuados y efectos de la suplementación a nivel óseo y extraóseo.

Palabras clave: Vitamina D, 25-hidroxivitamina D, 25(OH)D, colecalciferol, ergocalciferol, calcitriol, calcidiol, osteoporosis, fracturas, fuerza muscular, caídas, cáncer, enfermedad cardiovascular, mortalidad, embarazo.

Abstract:

Objective: To provide recommendations based on evidence on the management of vitamin D deficiency in the general population.

Participants: Members of the Bone Metabolism Working Group of the Spanish Society of Endocrinology.

Methods: Recommendations were formulated according to the GRADE system (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) to describe both the strength of recommendations and the quality of evidence. A systematic search was made in MEDLINE (Pubmed), using the term Vitamin D and the name of each issues. Papers in English and Spanish with publication date before 17 March 2016 were included. Recommendations were discussed collectively by the Working Group.

Conclusions: This document summarizes the data about Vitamin D deficiency in terms of its prevalence, etiology, screening indications, adequate levels and effects of supplementation on bone and non-skeletal health outcomes.

Keywords: Vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D, cholecalciferol, ergocalciferol, calcitriol, calcidiol, osteoporosis, fractures, muscle strength, falls, cancer, cardiovascular diseases, mortality, pregnancy.

Introducción

En los últimos años se ha producido un creciente interés por la vitamina D, no sólo por su importante papel en el metabolismo mineral óseo, sino también por sus posibles efectos extraesqueléticos. Además, se ha observado la existencia de una alta prevalencia de hipovitaminosis D en diversas poblaciones con o sin comorbilidades asociadas.

Las principales formas bioquímicas de la vitamina D son la vitamina D3 (colecalfiferol) y la vitamina D2 (ergocalciferol). En el ser humano, el aporte mayor proviene de la transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol en colecalfiferol por acción de los rayos ultravioleta solares. La vitamina D también puede obtenerse a partir de los alimentos, tanto de origen animal (colecalfiferol) como de origen vegetal (ergocalciferol) aunque hay que tener en cuenta que la mayoría de los alimentos tiene escasas cantidades de vitamina D (1). La vitamina D3 o D2 es hidroxilada en primer lugar en la posición 25 de la molécula, mediante la 25-hidroxilasa hepática, originándose el 25 hidroxicolecalfiferol (25OHD), también denominado calcifediol o calcidiol. Posteriormente, en las células tubulares renales, se produce otra hidroxilación por la 1 α -hidroxilasa que genera la 1,25 dihidroxivitamin D (1,25OH₂D), el metabolito hormonalmente más activo de este sistema endocrino (1).

Entre las acciones fisiológicas más importantes de la vitamina D encontramos que en el intestino estimula la absorción del calcio por una vía transcelular saturable. En el túbulo renal aumenta la reabsorción de calcio incrementando la expresión del transportador de membrana, aumentando las concentraciones de calbindinas para el transporte transcelular y activando el paso de calcio a través de la membrana basolateral. Además de estas acciones endocrinas que

podríamos denominar tradicionales o clásicas, que regulan la homeostasis del metabolismo mineral y óseo, el sistema endocrino de la vitamina D tiene otras funciones auto y paracrinas en todo el organismo. La mayoría de tejidos y células, normales o neoplásicas, poseen receptores para vitamina D y enzimas activadoras de la 25OHD. La 1,25OH₂D regula la transcripción de aproximadamente un 3% del genoma humano interviniendo en la regulación del crecimiento y diferenciación celulares (2).

Desarrollo de recomendaciones basadas en la evidencia

Las recomendaciones se formularon de acuerdo al sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)* para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia (3). En términos de fuerza de recomendación se distinguen recomendaciones fuertes, expresadas como «Recomendamos» y el número 1, y recomendaciones débiles expresadas como «Sugerimos» y el número 2. La calidad de la evidencia se expresa con símbolos: ⊕ indica evidencia muy baja; ⊕⊕, evidencia baja; ⊕⊕⊕, evidencia moderada; y ⊕⊕⊕⊕, evidencia alta (3). Junto a cada recomendación se describe la evidencia que sustenta dicha recomendación. Se realizó una búsqueda sistemática en Medline de la evidencia disponible para vitamina D y el título de cada capítulo. Se revisaron artículos escritos en inglés con fecha de inclusión hasta 17 de marzo del 2016. Cada tema fue revisado por dos personas del Grupo. Tras la formulación de las recomendaciones, éstas se discutieron en una reunión conjunta del Grupo de Trabajo.

Prevalencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D en España

Hoy en día, la insuficiencia/deficiencia de vitamina D constituye una aparente epidemia en todo el mundo que afecta a más de la mitad de la población, y ha sido descrita en niños, jóvenes, adultos, mujeres gestantes y postmenopáusicas, y ancianos. En las personas que han tenido fracturas osteoporóticas la prevalencia de concentraciones bajas de 25OHD puede alcanzar hasta el 100% (4). Recientemente han sido revisados estos valores a nivel mundial encontrando un 88% de la población con concentraciones plasmáticas de 25OHD por debajo de 30 ng/ml, un 37% con valores por debajo de 20 ng/ml y hasta un 7% tienen valores medios inferiores a 10 ng/ml (5).

En España esta situación es muy similar y para ello hemos recogido los datos más relevantes publicados desde 1998 hasta 2015 (6-11). En individuos mayores de 65 años se han descrito concentraciones de 25OHD por debajo de 20 ng/ml en un 80-100% de las personas y en población menor de 65 años el déficit alcanza a un 40 % de la población española (6-11). Esta aparente “paradoja” de concentraciones bajas de vitamina D que España comparte con otros países de la cuenca del Mediterráneo se ha querido explicar por el escaso aporte dietético de vitamina D que no puede ser resuelto exclusivamente por la síntesis cutánea. La mayor parte de España está por encima del paralelo 35°N, donde la posibilidad de sintetizar vitamina D es escasa en invierno y primavera. Pero también las altas temperaturas del verano (hasta 30-40°C) en determinadas zonas de España propician la ausencia de exposición al sol, las personas ancianas evitan estar al sol y prefieren estar en el interior de las casas donde la temperatura es más confortable, y por eso los valores de 25OHD en verano podrían ser incluso más bajos.

Definición de las concentraciones óptimas de vitamina D

RECOMENDACIÓN

-Sugerimos mantener concentraciones séricas de 25OHD entre 30 y 50 ng/ml (75-125 nmol/L) para conseguir los beneficios de salud que aporta la vitamina D (2⊕⊕OO).

EVIDENCIA

La medición de la concentración sérica de 25OHD es aceptada comúnmente como indicador clínico del estatus orgánico en vitamina D. Este metabolito, tiene una vida media larga, de dos a tres semanas, y es el de mayor concentración en el organismo, alcanzando concentraciones hasta 1.000 veces mayores que la 1,25OH₂D. Además, la producción de ésta se encuentra estricta y hormonalmente regulada, por lo que incluso en pacientes con deficiencia severa de vitamina D pueden encontrarse concentraciones séricas de 1,25OH₂D normales (1,2).

Los ensayos comerciales para la determinación sérica de 25OHD disponibles y muy simplificados, aunque aceptables para la práctica cotidiana, tienen problemas con la exactitud hasta el punto que las plataformas para análisis rutinarios de 25OHD pueden diferir hasta un 20%

por encima o por debajo de los valores obtenidos con los ensayos considerados "patrón oro" mediante la cromatografía líquida de alta presión asociado a masas (12).

Actualmente, la definición de concentraciones adecuadas para la 25OHD sigue siendo motivo de controversia dada la mencionada variabilidad entre los laboratorios y los distintos métodos disponibles para su medición. El punto de corte de la normalidad difiere entre sociedades científicas. Así, el Instituto de Medicina de los EEUU (*IOM*) (13) propone valores para la población general sana por encima de 20 ng/ml, mientras que la Fundación Internacional de Osteoporosis (*IOF*) lo define para pacientes por encima de 30 ng/ml (14). Esta recomendación es apoyada por la Sociedad de Endocrinología de EE.UU (15) y otras Sociedades científicas de múltiples países; en España la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (*SEIOMM*) en un consenso que incluía la mayoría de Sociedades Científicas, incluyendo la Española de Endocrinología y Nutrición también propone concentraciones por encima de 30 ng/ml (16). En cualquier caso podríamos proponer una concentración sérica de 20 ng/ml como objetivo mínimo indiscutible a obtener, aunque parece preferible obtener valores por encima de 30 ng/ml, como han mostrado la mayoría de los estudios a este respecto (17-19). Concentraciones séricas de 25OHD por encima de 30 ng/ml asegurarían una adecuada salud ósea pero se ha visto que probablemente sean necesarios valores superiores para obtener resultados favorables en otros objetivos de salud como pueden ser la salud dental, la prevención del cáncer colorrectal o la salud cardiovascular, entre otros (17-19). En un reciente metaanálisis que analizó 11 estudios y un total de 51.231 pacientes, Zitterman et al. (19) concluyeron que el rango de 25OHD de 30-35 ng/mL (75-87.5 nmol/L) era el que ofrecía la mejor reducción de riesgo de mortalidad por todas las causas.

También resulta controvertido el valor sérico máximo recomendable de 25OHD. En poblaciones muy expuestas al sol, como pescadores o labradores, es excepcional sobrepasar una concentración sérica de 65-70 ng/mL, y no se ha evidenciado toxicidad con dichas concentraciones. A su vez, en un análisis de 30 estudios que evaluaban cualquier efecto adverso derivado de concentraciones séricas elevadas de 25OHD en adultos, no se describieron efectos de toxicidad por debajo de 100 ng/mL (19-21). Por ello, algunos autores han propuesto

concentraciones de 60-70 ng/ml como punto de corte máximo recomendable (15,20). Durante mucho tiempo se ha creído que valores altos no serían perjudiciales siempre que no alcanzaran las concentraciones definidas como tóxicas. Sin embargo, en la actualidad está abierto el debate sobre si valores elevados de 25OHD (>50-60 ng/ml) podrían asociarse con riesgo de muerte cardiovascular o de cualquier otra causa (20).

En nuestra opinión, hasta que existan evidencias más sólidas sobre los beneficios extraóseos obtenidos con niveles más elevados de vitamina D, consideramos que conseguir unas concentraciones séricas de 25OHD entre 30 y 50 ng/ml (75-125 nmol/L) aseguran el beneficio a nivel óseo manteniendo un adecuado perfil de seguridad y minimizando la inexactitud observada con los diferentes ensayos comercializados.

Causas del déficit/insuficiencia de vitamina D

El déficit de vitamina D puede ser de origen extrínseco, por falta de exposición solar o aporte, o bien de origen intrínseco, por alteraciones en su absorción o metabolismo (15,22). Sus principales causas se describen en la tabla 1.

Indicaciones de cribado del déficit de vitamina D

RECOMENDACIÓN

- Se recomienda el cribado de déficit de vitamina D en individuos con factores de riesgo (1⊕⊕OO).
- No se recomienda el cribado en población sin factores de riesgo (1⊕⊕OO).

EVIDENCIA

El cribado universal del déficit de vitamina D no está recomendado (15). Las medidas de salud pública deben dirigirse a personas o grupos que acumulan factores de riesgo (tabla 2). Por tanto, la determinación del estatus de vitamina D es razonable en aquellos grupos con alto riesgo de déficit de vitamina D y en aquellos en los que podría esperarse una rápida respuesta en términos de salud a la optimización del estatus de vitamina D (15); entre ellos, los más importantes son (23):

- Pacientes hospitalizados durante largos periodos de tiempo.

- Ancianos institucionalizados.
- Personas con inmovilización prolongada.
- Personas con enfermedades neoplásicas u otras enfermedades cutáneas que no deben exponerse al sol.
- Personas con malabsorción gastrointestinal (ej. gastrectomía, intolerancia al gluten o intolerancia a la lactosa, suelen tener baja ingesta de calcio y vitamina D).
- Mujeres embarazadas.

Recomendaciones de ingesta de vitamina D

RECOMENDACIÓN

-Sugerimos una ingesta diaria de de 600 unidades internacionales (UI) de vitamina D en menores de 70 años y de 800 UI para mayores de 70 años (2000).

EVIDENCIA

La principal fuente de vitamina D en los seres humanos es la síntesis cutánea de colecalciferol en presencia de radiación ultravioleta B (UVB) (290 a 315 nm) (13). El aporte dietético contribuye en menor medida a conseguir las concentraciones óptimas de vitamina D. El número de alimentos que contienen de manera natural una cantidad importante de vitamina D es limitado, lo que determinó que algunos de ellos se enriquecieran con vitamina D. El aporte diario recomendado de vitamina D es actualmente objeto de polémica. La *IOM*, las sociedades de Endocrinología y la *US Task Force* no están de acuerdo en la cantidad necesaria diaria, aunque coinciden en que existe deficiencia entre la población (13,15). La explicación coherente del tema estaría en que el *IOM* y la *US Task Force* harían recomendaciones para la población sana en general, mientras que las sociedades médicas intentarían dar recomendaciones para pacientes y casos especiales (13,15, 24).

La información aportada por los registros nacionales muestra que la ingesta total de vitamina D está por debajo de los aportes recomendados. El comité de la *IOM* recomienda alcanzar concentraciones séricas de 25OHD por encima de los 20 ng/ml para mantener la salud ósea en la práctica totalidad de los individuos. Este comité asume que, ante una mínima

exposición al sol, la cantidad diaria recomendada de 600 unidades internacionales (UI) de vitamina D por día satisface las necesidades de casi todo el mundo en los Estados Unidos y Canadá. Para mayores de 70 años, esta cantidad aumenta a 800 UI debido a los posibles cambios asociados al envejecimiento (Tabla 3) (13).

Tratamiento con suplementos de vitamina D

RECOMENDACIÓN

-Recomendamos utilizar vitamina D3 (colecalfiferol) o 25OHD (calcifediol) para el tratamiento del déficit de vitamina D (1⊕⊕⊕O).

-Sugerimos calcular la dosis requerida de vitamina D dependiendo de la etiología y severidad del déficit así como del tipo de vitamina D que se utilizará para tratarlo (2⊕⊕OO).

-Sugerimos monitorización de las concentraciones séricas de 25OHD para valorar la respuesta al tratamiento en intervalos cada 3-4 meses hasta alcanzar las concentraciones adecuadas de 25OHD y luego en intervalos cada 6 meses (2⊕⊕OO).

EVIDENCIA

Para el tratamiento del déficit de vitamina D en España disponemos de preparados de vitaminaD₃ (colecalfiferol), 25OHD₃ (calcifediol), 1,25OH₂D₃ (calcitriol) y 1αOHD₃ (alfacalcidiol) (tabla 4). No disponemos en España de suplementos de vitamina D₂, solo está disponible en dosis fijas en formulaciones multivitamínicas y con dosis insuficientes para tratar el déficit. La 1,25OH₂D₃ y la 1α(OH)D₃ (que se metaboliza a 1,25 (OH)₂D₃ inmediatamente) tienen una vida media corta y mayor riesgo de hipercalcemia por lo cual no la recomendamos para el tratamiento habitual del déficit de vitamina D. Su indicación se restringe a insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo y tipos especiales de raquitismos u osteomalacias.

En metaanálisis de ensayos randomizados que evalúan las concentraciones séricas de 25OHD después de suplementar con vitamina D₃ o con vitamina D₂ encuentran que la vitamina D₃ es más eficiente en aumentar las concentraciones séricas de 25OHD (con una media de diferencia de 6 ng/ml) (25,26). Se debe tener en cuenta que la vitamina D₃ y la 25OHD no son equipotentes, La 25OHD es más hidrofílica, tiene una vida media más corta, más rápido en su

comienzo de acción y es de 3 a 6 veces más potente para elevar las concentraciones séricas de 25OHD₃ (27 y 28).

La dosis de vitamina D a utilizar dependerá de la causa y la severidad del déficit de vitamina D, así como de la formulación de vitamina D utilizada para tratar el déficit. Estudios en pacientes con capacidad absorptiva normal se ha observado que con cada 100UI de vit D₃ se aumentan las concentraciones séricas de 25 OHD entre un 0,7 a 1 ng/ml, siendo mayor en los pacientes con déficit severo. La potencia biológica de la vitamina D se establece de forma que 40 UI equivalen a 1 µg de colecalciferol (29). Se han estudiados múltiples regímenes de dosis para el tratamiento del déficit de vitamina D encontrándose que con dosis diarias, semanales, mensuales, bimensuales e incluso trimestrales se obtienen resultados similares en las concentraciones séricas de 25OHD (30). Estudios realizados con elevadas dosis administradas en única dosis anual de 300000-500000UI demostraron un aumento del riesgo de caídas y de fracturas por lo cual debemos evitar estas formulaciones con elevadas dosis únicas anuales (31,32).

Es muy importante tener en cuenta que existen múltiples factores que pueden disminuir la respuesta al tratamiento como la edad, la obesidad, los factores genéticos (asociados a la proteína transportadora de vitamina D, enzimas relacionadas con la activación y degradación de la vitamina D y sus metabolitos), las concentraciones séricas iniciales de vitamina D, las formulación de vitamina D utilizada, la adherencia al tratamiento y la capacidad de absorción intestinal (33).

La monitorización del tratamiento se debería realizar en intervalos cada 3-4 meses y una vez alcanzado las concentraciones séricas deseadas de 25OHD se debe continuar con dosis de mantenimiento para prevenir un nuevo descenso en las concentraciones de 25 OHD (15).

Efectos óseos de la suplementación con vitamina D en población general

RECOMENDACIÓN

- Recomendamos un aporte de vitamina D de 800-1000 UI/día en personas mayores de 65 años y en personas institucionalizadas para mejorar su salud ósea y reducir el riesgo de fractura no vertebral (1⊕⊕⊕⊕).

- Sugerimos un aporte de vitamina D de al menos 800 UI/día en adultos mayores de 50 años junto a una adecuada ingesta de calcio (1000-1200mg/día) para mejorar la salud ósea y reducir el riesgo de fracturas (2⊕⊕⊕⊕).
- No existen datos para recomendar la suplementación sistemática en todos los adultos menores de 50 años para obtener mejoría de la salud ósea (2⊕⊕⊕O).

EVIDENCIA

En adultos menores de 50 años no existen datos disponibles que nos muestren la relación entre la suplementación con vitamina D y la salud ósea. Disponemos de estudios observacionales que demuestran una asociación positiva entre las concentraciones séricas de vitamina D y la densidad mineral ósea (17), pero no disponemos de suficientes datos que nos demuestren los efectos de la suplementación con vitamina D sobre el riesgo de fractura en población general en este rango de edad.

Los estudios que analizan la relación entre suplementación con vitamina D y densidad mineral ósea (DMO) en personas mayores de 50 años son relativamente pequeños, con dosis ≤ 400 UI/día y no se ha encontrado un efecto significativo, aunque sí un efecto preventivo en columna y cadera combinado con calcio (34). En un metaanálisis reciente de ensayos clínicos aleatorizados con suplementación de vitamina D en población no osteoporótica, no se demuestran cambios en la DMO en ningún sitio analizado salvo un mínimo aumento en cuello femoral que los autores consideran hallazgo casual (35).

Aunque son múltiples los estudios de vitamina D en prevención de fracturas, los resultados en población general son variables por la heterogeneidad en la dosis de vitamina D, las concentraciones basales de vitamina D, edad, lugar de residencia, y asociación o no de calcio, entre otros. Los metaanálisis de ensayos controlados publicados en los últimos 10 años muestran que el uso exclusivo de vitamina D frente a placebo no reduce el riesgo de fractura (36-38), salvo el metaanálisis de Bischoff-Ferrari, donde el análisis de subgrupos muestra que dosis altas de vitamina D (>800 UI) sí consiguen prevención de fractura no vertebral independientemente de la suplementación con calcio especialmente en ancianos, sobre todo en los institucionalizados (39,40).

Para la combinación de calcio y vitamina D, los resultados son variables pero con una tendencia a la reducción significativa de fracturas de cadera, no vertebrales y de cualquier tipo de fractura con dosis de más de 400 UI de vitamina D al día y entre 500 y 1200 mg de calcio. En cuanto a fractura de cadera, el RR es de 0.70 a 0.84 según los estudios (36, 37, 41-43). En dos de los metaanálisis, el análisis primario se realiza independientemente de la toma de calcio, mostrando un RR de hasta 0.70 para fractura de cadera (39,40). En fracturas no vertebrales el RR es de 0.77 a 0.88 según los estudios (36, 39, 41, 44). Para cualquier tipo de fractura, el RR para suplementación con calcio más vitamina D varió desde 0.73 a 0.95, significativo en todos los casos (36, 37, 43, 46, 47). La prevención de fracturas vertebrales con suplementación de vitamina D con o sin calcio fue analizada en cuatro metaanálisis que no encontraron reducción del riesgo relativo estadísticamente significativa (36, 37, 46, 47).

Efectos en la incidencia caídas del tratamiento con suplementos de vitamina D

RECOMENDACIÓN

-Recomendamos medir las concentraciones séricas de 25OHD en sujetos con debilidad muscular y caídas (1⊕⊕OO).

-Recomendamos tratar con suplementos a pacientes que presenten déficit de vitamina D y elevado riesgo de caídas (1⊕⊕OO).

EVIDENCIA

La vitamina D ejerce diferentes efectos en el músculo. Su forma activa, 1,25OH₂D, parece modular la función muscular a través del receptor de la vitamina D (VDR), que se expresa en el músculo esquelético (1,2). Mediante su unión al VDR, localizado a nivel nuclear, regula la transcripción génica y promueve la síntesis de novo de proteínas que intervienen en el transporte de calcio y fósforo, en el metabolismo fosfolipídico y en la proliferación y diferenciación de fibras musculares (1,2). Además, también parece ejercer efectos no genómicos a través de un receptor distinto de la vitamina D localizado a nivel de la membrana celular, que favorecería el transporte activo del calcio dentro del retículo sarcoplásmico necesario para una adecuada contracción muscular (1,2,48).

La deficiencia de vitamina D se asocia con debilidad muscular sobretodo proximal. La biopsia muscular en estos pacientes refleja una pérdida selectiva y atrofia de las fibras musculares tipo II (48), que son las principales implicadas en la prevención de caídas. Esta observación podría explicar el incremento del riesgo de caídas en personas con déficit de vitamina D (48). Los datos obtenidos de estudios observacionales sugieren que concentraciones de 25OHD inferiores a 20 ng/ml se asocian con una peor función muscular de las extremidades inferiores en pacientes ancianos (49). En diferentes ensayos clínicos aleatorizados se ha evidenciado que la suplementación con vitamina D en pacientes ancianos con riesgo de deficiencia de vitamina D mejora su fuerza y función muscular y su equilibrio (50).

Sin embargo, en lo referente al efecto protector de la suplementación con vitamina D sobre la incidencia de caídas, los resultados de los diferentes metaanálisis publicados han sido contradictorios. En este sentido, en una revisión de 25 ECA publicado en el año 2011 por la *Endocrine Society*, la suplementación con vitamina D con o sin calcio redujo el riesgo de caídas en un 14% en términos generales y hasta en un 47% en aquellos con déficit previo (51). A su vez, recientemente, la *US Task Force* ha concluido que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de caídas en un 11% (52). Valores séricos de 25OHD por encima 24 ng/ml parecen mostrar un mayor efecto protector (53). Por otro lado, la última revisión de la Cochrane a este respecto, y un metaanálisis secuencial de ensayos clínicos publicado por Bolland y cols., en el año 2014, no mostraron beneficio de la suplementación con vitamina D con o sin calcio sobre el riesgo de caídas en población general (54,55). Las diferentes metodologías aplicadas para el análisis, las concentraciones séricas previas de vitamina D, la edad de los sujetos y el ámbito en el que residen podrían justificar estas discrepancias.

En este sentido, la suplementación muestra un beneficio en individuos ancianos con elevado riesgo de caídas como son los sujetos institucionalizados (56,57). Por el contrario, la suplementación en personas mayores que residen en la comunidad no parece mostrar resultados significativos salvo posiblemente en aquellos con concentraciones más bajas de vitamina D previas al tratamiento (54, 58,59). Un estudio recientemente publicado, pero con sólo 200 pacientes, aporta un dato a tener en cuenta y que deberá ser estudiado en mayor profundidad. Los pacientes ancianos tratados con 24000UI mensuales (equivalente a 800UI/día) presentaban

menor incidencia de caídas que los tratados con 60000UI mensuales (equivalente a 2000UI/día) (60).

Beneficios extraóseos del tratamiento con suplementos de vitamina D

RECOMENDACIÓN.

-No existe suficiente evidencia para el uso de suplementos de vitamina D con el fin de obtener beneficios extraóseos (2⊕⊕OO).

-No recomendamos la suplementación con vitamina D para reducir la incidencia de cáncer en la población general (1⊕⊕⊕O).

EVIDENCIA

Los suplementos de vitamina D no han demostrado reducir el índice de masa corporal u otros parámetros de adiposidad en ausencia de restricción calórica asociada (61). No se ha objetivado un efecto significativo de los suplementos de vitamina D sobre las cifras de glucemia, presión arterial o incidencia de diabetes mellitus (62,63). Asimismo, no se han asociado con una reducción significativa de los eventos cardiovasculares (64-66) o cerebrovasculares (65).

En mujeres embarazadas los suplementos reducen de manera no significativa el riesgo de preeclampsia (RR 0.52, IC 95% 0.25-1.05), sin efecto sobre el riesgo de diabetes gestacional. En estudios con escaso número de pacientes, se han asociado con un menor riesgo de parto pretérmino (RR 0.36, IC 95% 0.14-0.93) y bajo peso al nacimiento (RR 0.40, IC 95% 0.24-0.67) (67).

Existe una gran controversia sobre el efecto de la suplementación de vitamina D y la incidencia de cáncer. En un estudio aleatorizado, Lappe et al., demostraron una reducción de la incidencia de cáncer (RR 0.402, IC 95% 0.20-0.82, p=0.01) en mujeres mayores de 55 años que recibieron suplementos diarios de 1.4-1.5 g de calcio + 1100 UI de vitamina D3 durante 4 años (68). El tratamiento con calcitriol o alfacalcidol tras trasplante renal durante 3 años se asoció con un menor riesgo de neoplasias (HR 0.25, IC 95% 0.07 – 0.82) (69). Sin embargo, en el estudio

Women's Health Initiative, el tratamiento diario con 1 g de calcio y 400 UI de D3 durante 7 años no influyó en la incidencia de cáncer colorrectal y cáncer de mama invasivo (70,71). Además, la revisión sistemática de 18 estudios aleatorizados (n=50623, 80% mujeres, edad 47-97 años, la mayoría sin déficit de vitamina D) no encontró asociación entre la suplementación de vitamina D durante un máximo de 7 años y la incidencia de cáncer (RR 1.00, IC 95% 0.94 – 1.06) (72).

Un metaanálisis de 56 estudios aleatorizados (n=95286, 77% mujeres, edad 18-107 años) demostró una discreta reducción de la mortalidad total (RR 0.94, IC 95% 0.91-0.98) y por cáncer (RR 0.88, IC 95% 0.78-0.98) en pacientes tratados con vitamina D3 tras 4.4 años de seguimiento; el efecto se observó sólo cuándo se asociaba a calcio, administración diaria y dosis >800 UI/día, y en pacientes con insuficiencia de vitamina D; los estudios presentaban un alto porcentaje (8%) de abandonos (73). El tratamiento con análogos activos de vitamina D (calcitriol, alfalcidol y paricalcitol) en pacientes con enfermedad renal crónica se ha relacionado con una reducción del 26-27 % de mortalidad total y del 37-41% de mortalidad cardiovascular en estudios observacionales a 5 años de seguimiento (74,75), mientras que en estudios aleatorizados a 2 años de seguimiento no se han asociado con una menor mortalidad (66).

Financiación: La realización de este documento no ha contado con ninguna fuente de financiación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con la elaboración de este documento.

Bibliografía

1. Sánchez Ripollés JM. Breve visión histórica de la vitamina D. *Reemo* 2005;14(1):20.
2. Sanchez A, Puche R, Zeni S, Oliveri B, Galich AM, Maffei L, et al. Papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea. *REEMO* 2002; 1(6):201-17.
3. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams Jr JW, Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
4. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33:456-92.
5. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2013;9:1-23.
6. Formiga F, Ferrer A, Almeda A, et al. Utility of geriatric assessment tools to identify 85-years old subjects with vitamin d deficiency. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 2011;15(2):110-114.
7. González-Molero I, Morcillo S, Valdes S, et al. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutrition* 2011;65:321–328.
8. Quesada-Gómez JM, Díaz-Curiel M, Sosa-Henríquez M, Malouf-Sierra J, Nogués-Solán X, Gómez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:175-7.
9. Morales E, Julvez J, Torrent M, Ballester F, Rodríguez-Bernal CL, Andiarena A, et al. Vitamin D in Pregnancy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder-like Symptoms in Childhood. *Epidemiology* 2015;26(4):45
10. Sánchez-Muro JM, Yeste Fernández D, A. Marín Muñoz A, Fernández Cancio M, L. Audí Parera L, Carrascosa Lezcano A. Niveles plasmáticos de vitamina D en población autóctona y en poblaciones inmigrantes de diferentes etnias menores de 6 años de edad. *An Pediatr (Barc)* 2015;82(5):316-324.

11. Rodríguez-Dehli AC, Riaño Galán I, Fernández-Somoano A, Navarrete-Muñoz EM, Espada M, Vioque J y Tardón A. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. *Nutr Hosp.* 2015;31(4):1633-1640.
12. Mata-Granados JM, Vargas-Vasserot J, Ferreiro-Vera C, Luque de Castro MD, Pavón RG, Quesada Gómez JM. Evaluation of vitamin D endocrine system (VDES) status and response to treatment of patients in intensive care units (ICUs) using an on-line SPE-LC-MS/MS method. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:452–5.
13. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 53–8.
14. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1151–4.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1911–30.
16. Gómez de Tejada Romero M, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez J, Cancelo Hidalgo M, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Min.* 2011; 3:53–64.
17. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006 ; 84:18–28.
18. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25: 681–91.
19. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95: 91–100.
20. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2644–52.

21. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842–56.
22. Varsavsky M, Alonso G, García-Martín A. Vitamina D: presente y futuro. *Rev Clin Esp*. 2014;214(7):396-402.
23. Marazuela M. Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. *Endocrinol Nutr*. 2005;52(5):215-23.
24. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1146-52.
25. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1357-64.
26. Autier P, Gandini S, Mullie P. A systematic review: influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 2606-13.
27. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JO, Stähelin HB, Wolfram S, Jetter A, Schwager J, Henschkowski J, von Eckardstein A, Egli A. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res*. 2012;27(1):160-9.
28. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Jan 29. pii: S0960-0760(16)30014-0.
29. Gallagher C, Sai A, Templin II T, and Smith L. Dose Response to Vitamin D Supplementation in Postmenopausal Women: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(9):672.
30. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, and Vieth R. Comparison of Daily, Weekly, and Monthly Vitamin D3 in Ethanol Dosing Protocols for Two Months in Elderly Hip Fracture Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3430-5.

31. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 1852-7.
32. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303: 1815-22.
33. Didriksen A, Grimnes G, Hutchinson MS, Kjærgaard M, Svartberg J, Joakimsen RM, Jorde R. The serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation is related to genetic factors, BMI, and baseline levels. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(5):559-67.
34. Cranney A, Weiler H, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:513S–9S.
35. Reid I, Bolland M, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383:146-55.
36. Bischoff-Ferrari H, Willet W, Wong J, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A Meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2005; 293:2257-64.
37. Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 4:CD000227.
38. The Dipart. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010; 340:5463.
39. Bischoff-Ferrari H, Willet WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral Vitamin D and dose dependency. *Arch Intern Med* 2009; 169(6): 551-61.
40. Bischoff-Ferrari H, Willet WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012; 367: 40-9.
41. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Vanderschueren D and Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence

- from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1415-23.
42. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int.* 2008;19(8):1119-23.
43. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):367-76.
44. Bergman GJ, Fan T, McFetridge JT, Sen SS. Efficacy of vitamin D3 supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(5):1193-201.
45. Tang B, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66.
46. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess.* 2007;158:1-235.
47. Jackson C, Caugris S, Sen SS and HOsking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Q J Med.* 2007; 100:185-92.
48. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, Lips. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2980-85.
49. Clifford J. Rosen, John S. Adams, Daniel D. Bikle, Dennis M. Black, Marie B. Demay, JoAnn E. Manson, M. Hassan Murad, Christopher S. Kovacs. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2012;33:456-92.
50. Bischoff-Ferrari, H. Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13:71-77.
51. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. Clinical review: the effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2997-3006.
52. LeBlanc ES, Chou R. Vitamin D and falls: fitting new data with current guidelines. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):712-713.

53. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Oct 1;339:b3692.
54. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD007146.
55. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(7):573-580.
56. Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD005465.
57. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(1):147-152.
58. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, et al. Exercise and Vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):703-711.
59. López-Torres Hidalgo J; Grupo ANTIVAD. Effect of calcium and vitamin D in the reduction of falls in the elderly: a randomized trial versus placebo. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(3):95-102.
60. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, Dick W, Willett WC, Egli A. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):175-83.
61. Pathak K, Soares MJ, Calton EK, Zhao Y, Hallett J. Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2014;15(6):528-37.
62. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med*. 2010;152(5):307-14.
63. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012;33(3):456-92.
64. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med*. 2010;152(5):315-23.

65. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, Brzyski R, Cauley JA, Cummings SR, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* mayo de 2009;64(5):559-67.
66. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M, et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(3):746-55.
67. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;1:CD008873.
68. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1586-91.
69. Obi Y, Ichimaru N, Hamano T, Tomida K, Matsui I, Fujii N, et al. Orally active vitamin d for potential chemoprevention of posttransplant malignancy. *Cancer Prev Res Phila Pa.* 2012;5(10):1229-35.
70. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(7):684-96.
71. Cauley JA, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Robbins JA, Rodabough RJ, Chen Z, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: the Women's Health Initiative. *J Womens Health.* 2013;22(11):915-29.
72. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Krstic G, Wetterslev J, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD007469.
73. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD007470.
74. <http://www.aemps.gob.es>.

Tabla 1. Mecanismos patogénicos implicados y causas de situaciones de carencia de vitamina D

Extrínseca

Ingesta inadecuada

Escasa exposición a la luz solar

Uso de cremas con filtro de radiaciones ultravioletas (factor de protección > 8)

Hiperpigmentación cutánea

Intrínseca

Edad avanzada (disminución de la síntesis cutánea de vitamina D)

Malabsorción:

- Gastrectomía (total, parcial, bypass gástrico)
- Enfermedades intestinales (ej. Enfermedad celíaca, Enfermedad de Crohn)
- Cirrosis biliar primaria
- Insuficiencia pancreática (ej. Fibrosis quística)
- Tratamiento con colestiramina
- Colostasis crónicas

Incremento del catabolismo de la vitamina D:

- Anticonvulsivantes
- Antirretrovirales para VIH
- Tuberculostáticos
- Hiperparatiroidismo

Enfermedad ósea de Paget

Enfermedades granulomatosas crónicas

Algunos linfomas

Obesidad (disminución de la biodisponibilidad de vitamina D)

Deficiencia de 25-hidroxilación hepática

- Hepatopatía crónica grave / Cirrosis hepática

Deficiencia de 1 α -hidroxilación renal

- Insuficiencia renal crónica
- Raquitismo dependiente de vitamina D tipo-I
- Hipoparatiroidismo
- Pseudohipoparatiroidismo

Pérdida renal de 25-hidroxi-vitamina D

Síndrome nefrótico

Anomalías del receptor de 1,25-OH-vitamina D

Raquitismo dependiente de vitamina D-tipo II

Adaptado de Varsavsky M et al.(22).

Tabla 2. Indicaciones de cribado del déficit de vitamina D.

Raquitismo

Osteomalacia

Osteoporosis

Enfermedad renal crónica

Enfermedad hepática

Síndromes de malabsorción:

- Fibrosis quística
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enfermedad de Crohn
- Cirugía bariátrica
- Enteritis postradioterapia

Hiperparatiroidismo

Fármacos:

- Anticonvulsivantes
- Glucocorticoides
- Antiretrovirales empleados frente el VIH
- Antifúngicos
- Colestiramina

Embarazo y lactancia

Ancianos institucionalizados, con historia de caídas o con historia de fracturas no traumáticas

Obesidad

Exposición solar insuficiente

Enfermedades granulomatosas

- Sarcoidosis
- Tuberculosis
- Histoplasmosis
- Coccidiomicosis
- Beriliosis

Algunos linfomas

Adaptado de Holick MF et al.(15).

Tabla 3. Ingesta dietética de vitamina D recomendada.

Grupo edad	Requerimientos medios estimados (UI/día)	Aporte dietético recomendado (UI/día)	Nivel superior de ingesta tolerable (UI/día)
0-6 meses	400	400	1000
6-12 meses	400	400	1500
1-3 años	400	600	2500
4-8 años	400	600	3000
9-70 años	400	600	4000
>70 años	400	800	4000

Adaptada de IOM, 2010 (13).

Tabla 4: Presentaciones de vitamina D disponibles (74).

Fármaco	Nombre	Dosis	Presentación
Colecalciferol (Vitamina D ₃)	Deltius	25 000 UI/2.5 ml	Viales monodosis
	Vitamina D ₃ Kern Pharma	20 000 UI/10 ml (1 gota = 66 UI)	Envase de 10 o 30 ml
Calcifediol (25OH vitamina D)	Hidroferol	16 000 UI	Viales monodosis o cápsulas blandas
	Hidroferol gotas	0.1 mg/ml (1 gota = 240 UI)	Envase de 10 o 20 ml