



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

Vitamina D: presente y futuro



M. Varsavsky^a, G. Alonso^{b,*} y A. García-Martín^c

^a Unidad de Endocrinología, Hospital Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona, España

^b Departamento de Endocrinología. Humane Especialidades Médicas, Río Cuarto, Argentina

^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Recibido el 17 de febrero de 2014; aceptado el 14 de abril de 2014

Disponible en Internet el 6 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Vitamina D;
Deficiencia de
vitamina D;
Fracturas de estrés;
Fracturas
osteoporóticas;
Osteoporosis

KEYWORDS

Vitamin D;
Vitamin D Deficiency;
Fractures, Stress;
Osteoporotic
Fractures;
Osteoporosis

Resumen En los últimos años se ha producido un creciente interés por la vitamina D, no solo por su importante papel en el metabolismo mineral óseo, sino también por sus efectos extraóseos. La mayoría de las sociedades científicas consideran que los depósitos son suficientes si la concentración plasmática de 25-OH vitamina D está por encima de 30 ng/ml y deficientes si están por debajo de 20 ng/ml. La mayoría de los estudios encuentran que los suplementos de calcio más vitamina D tienen un efecto positivo en la reducción del riesgo de fractura en un 20% aproximadamente y del riesgo de caída en los ancianos, y las dosis deberían ser de 700-1.000 UI diarias. El tratamiento del déficit se puede realizar con vitamina D2, D3 o sus metabolitos activos como el calcidiol o el calcitriol. En ciertas patologías también puede utilizarse los activadores selectivos del receptor de la vitamina D.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Vitamin D: present and future

Abstract In recent years has been a growing interest by vitamin D, not only for its important role in the bone mineral metabolism, but also by the extra-osseous effects. Most of the scientific societies consider that deposits are sufficient if the serum concentration of 25-OH vitamin D is above 30 ng/ml and are considered deficient if levels are below 20 ng/ml. The majority of studies found that supplements of calcium plus vitamin D have a positive effect in reducing the risk of fracture and the risk of falls in the elderly, although several specifies that doses should be 700-1.000 IU daily. The treatment of the deficit can be performed with vitamin D2, D3 as well as calcidiol or the active metabolite calcitriol. In certain pathologies also selective vitamin D receptor activators can be used.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: galonso.humane@gmail.com (G. Alonso).

Caso clínico

Mujer de 78 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia y osteoporosis en tratamiento con alendronato (70 mg/semana), metformina (1.700 mg/día) y enalapril (20 mg/día). Presenta unas concentraciones séricas de hormona paratiroidea (PTH) de 130 pg/ml (valores normales [VN]: 14-72), calcemia de 9 mg/dl (VN: 8,5-10,5), fosfatemia de 3,4 mg/dl (VN: 2,4-4,1), 25-OH-vitamina D de 9 ng/ml (VN: >30) y creatinina de 0,9 mg/dl (VN: 0,60-1,2). Analizando los resultados analíticos concluimos que nuestra paciente presenta como primera opción diagnóstica un hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D y nos planteamos las cuestiones siguientes:

- ¿Cuáles son las posibles causas del déficit de vitamina D de la paciente?
- ¿Tiene indicación de tratamiento con suplementos de vitamina D?
- ¿Qué niveles de vitamina D nos debemos plantear como objetivo en esta paciente?
- ¿Qué beneficios obtendrá nuestra paciente normalizando los niveles de vitamina D?

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)
 - Enfermedad celíaca
 - Cirrosis biliar primaria
 - Enfermedad de Crohn
 - Insuficiencia pancreática (ej. fibrosis quística)
 - Tratamiento con colestiramina
 - Colostasis crónicas
- Incremento del catabolismo de la vitamina D
 - Anticonvulsivantes
 - Antiretrovirales para VIH
 - Tuberculostáticos
 - Hiperparatiroidismo
 - Enfermedad de Paget ósea
- Deficiencia de 25-hidroxilación hepática
 - Hepatopatía crónica grave
- Deficiencia de 1 α -hidroxilación renal
 - Insuficiencia renal crónica
 - Raquitismo dependiente de vitamina D-tipo I
- 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

- ¿Qué suplementos de vitamina D se deberían utilizar?
- ¿Qué dosis se debería utilizar para normalizar los niveles?
- ¿Qué efectos adversos puede tener el paciente por los suplementos de vitamina D?

Las vitaminas son sustancias esenciales que el organismo no puede sintetizar en concentraciones suficientes y que, por lo tanto, han de ser obtenidas a través de la ingesta. En este sentido, la vitamina D estaría mejor definida como una prohormona ya que en su mayor porcentaje se produce en la epidermis tras la exposición a la luz solar y, posteriormente, sucesivos procesos de hidroxilación generan su metabolito activo. Por otra parte, para mantener niveles adecuados un individuo sano con una exposición solar suficiente no necesitaría ingerir alimentos con vitamina D. La acción más importante y estudiada de la vitamina D se relaciona con el metabolismo mineral óseo. La deficiencia mantenida de vitamina D origina el raquitismo en el niño y la osteomalacia en el adulto¹. En los últimos años hay un creciente interés por la vitamina D, no solo por su importante papel en el metabolismo mineral óseo, sino también por sus efectos extraóseos, cada vez más conocidos. Diversas enfermedades como el cáncer, la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad inflamatoria intestinal, otras enfermedades autoinmunes, la hipertensión arterial y diversas enfermedades cardiovasculares podrían relacionarse con concentraciones séricas bajas de vitamina D². Asimismo, se ha observado la existencia de una alta prevalencia de deficiencia o insuficiencia de vitamina D en distintas poblaciones, tanto sanas como enfermas. El déficit de vitamina D puede ser de origen extrínseco, por falta de exposición solar o de aporte, o bien de origen intrínseco, por alteraciones en su absorción o metabolismo³ (tabla 1).

Valoración de los niveles corporales de vitamina D

El mejor método para determinar el estado corporal de los depósitos de vitamina D consiste en medir la concentración sérica de 25-OH-vitamina D. La producción hepática de 25-OH-vitamina D es dependiente del sustrato, no está regulada hormonalmente y tiene una vida media larga (2-3 semanas).

Un problema fundamental en la determinación de 25-OH-vitamina D lo constituye la precisión y reproducibilidad de los métodos bioquímicos disponibles. Hasta hace relativamente poco tiempo la determinación de 25-OH-vitamina D estaba restringida a centros de investigación, que empleaban métodos basados en la competición proteica o cromatografía líquida de alta resolución (CLAR). Luego se validaron para su uso asistencial otros métodos, como el radioinmunoensayo, los métodos inmuno-enzimáticos o la quimioluminiscencia. La difusión de la disponibilidad de tecnologías de CLAR acopladas en tándem con espectrometría de masas (LC-MS/MS) ha mejorado el rendimiento de las mediciones de 25-OH-vitamina D y está permitiendo la estandarización de los resultados con técnicas convencionales. A pesar de ello, los coeficientes de variación entre los distintos laboratorios que la utilizan siguen siendo altos (20%), debido a la inexistencia de procedimientos estandarizados para el análisis de vitamina D. Ante la variedad de métodos aplicados, algunos sugieren efectuar

el seguimiento de cada paciente individual utilizando siempre la misma metodología⁴.

Niveles adecuados de vitamina D

La determinación de las concentraciones séricas de 25-OH-vitamina D permite clasificar la situación de los depósitos corporales de vitamina D en «normal» (concentraciones de 30-75 ng/ml), «insuficiencia» (20-30 ng/ml) o «deficiencia» (< 20 ng/ml); sin embargo, los puntos de corte pueden variar según el criterio utilizado por las diferentes sociedades científicas. Desde una perspectiva fisiológica la concentración sérica adecuada de 25-OH-vitamina D sería aquella capaz de mantener concentraciones normales de PTH y una absorción intestinal de calcio máxima. La relación entre las concentraciones de PTH y 25-OH-vitamina D no es lineal y hay una gran variabilidad cuando los niveles de 25-OH-vitamina D se encuentran entre 20-30 ng/ml; a partir de concentraciones de 25-OH-vitamina D de 20 ng/ml se alcanzaría la meseta o máxima supresión de PTH⁵⁻⁸. En la actualidad la mayoría de las sociedades científicas consideran que los depósitos son suficientes si su concentración plasmática está por encima de 30 ng/ml⁹⁻¹⁶ y deficitarios si están por debajo de 20 ng/ml. Sin embargo, el *Institute of Medicine* (IOM) sugiere que concentraciones de 20 ng/ml son suficientes para proteger al 97,5% de la población de los efectos deletéreos de la insuficiencia de vitamina D¹³.

Vitamina D y riesgo de fracturas

Se acepta que la administración aislada de suplementos de vitamina D no consigue prevenir la incidencia de fracturas osteoporóticas. Sin embargo, la administración combinada de suplementos de calcio y de vitamina D reduce la incidencia de fracturas osteoporóticas en cerca de un 20%¹⁷. Bischoff-Ferrari et al.¹⁸ publicaron un metaanálisis en el que se analiza el efecto de la administración de suplementos de calcio y vitamina D en la prevención de fracturas de cadera y no vertebrales; concluyeron que dosis de 700-800 UI/día de vitamina D reducen el riesgo de fractura de cadera en un 26% (riesgo relativo [RR]: 0,74; intervalo de confianza al 95% (IC_{95%}): 0,61-0,88) y el de fracturas no vertebrales en un 23% (RR: 0,77; IC_{95%}: 0,68-0,87), mientras que las dosis más bajas, inferiores a 400 UI/día, no reducen el riesgo de fracturas. Boonen et al.¹⁹ profundizaron en los datos del metaanálisis anterior y evaluaron los 6 ensayos clínicos en los que se administró conjuntamente calcio y vitamina D, con un total de 45.509 pacientes, y encontraron que el riesgo de fractura de cadera se reducía en un 18% (RR: 0,82; IC_{95%}: 0,71-0,94). Una comparación indirecta ajustada del conjunto de los riesgos relativos de ambos metaanálisis estimó que la reducción del riesgo de fractura de cadera en las pacientes que habían recibido calcio y vitamina D era del 25% frente a las que solo habían tomado vitamina D (RR: 0,75; IC_{95%}: 0,58-0,96)¹⁹.

Reid et al.²⁰ analizan en un reciente metaanálisis la densidad mineral ósea en 4.082 pacientes tratados exclusivamente con vitamina D a dosis inferiores a 800 UI/día y solo evidenciaron pequeños incrementos en cuello femoral. Tang et al.²¹ evaluaron 17 estudios, con un total de 52.625 pacientes, cuyo objetivo principal era la reducción del riesgo

de fractura y objetivaron una reducción del 12% (RR: 0,88; IC_{95%}: 0,83-0,95; p=0,0004); la eficacia de la administración aislada de suplementos de calcio fue marginal frente a la conseguida por la administración combinada de calcio y vitamina D; concluyeron que para la prevención de la osteoporosis en personas de más de 50 años resulta aconsejable la administración de suplementos de calcio y vitamina D y que las dosis necesarias para alcanzar un efecto máximo eran de 1.200 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D²¹.

La mayoría de las «guías» señalan que para prevenir eficazmente el riesgo de fracturas osteoporóticas se debieran administrar unas dosis diarias de 1.000-1.200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D^{10-13,15,16}. Sin embargo, el reciente documento del *U.S. Preventive Services Task Force*²², referente a la suplementación con calcio y vitamina D en adultos no institucionalizados (varones y mujeres premenopáusicas), sin antecedentes de osteoporosis o fracturas, concluye que las evidencias actuales son insuficientes para evaluar su eficacia en esta población.

Aproximadamente el 75% de la fracturas ocurren en personas mayores de 65 años y se estima que para el año 2.050 la incidencia mundial de fracturas de cadera se incrementará un 240% en mujeres y 310% en varones. Una estrategia posible para la prevención de fracturas en esta población podría ser la suplementación universal con vitamina D. Sin embargo, los resultados de los estudios disponibles no han sido consistentes. Estos resultados discordantes podrían ser explicados, al menos en parte, por los diferentes diseños, criterios de inclusión de los participantes, formulaciones de vitamina D administradas o control de adherencia a la intervención.

Bischoff-Ferrari et al.²³ efectuaron un análisis sistemático de los estudios disponibles valorando el efecto de las cantidades de vitamina D realmente tomadas por los participantes frente al estimado para las dosis asignadas, y concluyen que solo hay una reducción del riesgo de fracturas osteoporóticas en el cuartil de dosis más altas (media 800 UI, rango 792-2.000 UI), siendo esta reducción del 30% para las fracturas de cadera (*hazard ratio* [HR] 0,70; IC 95%, 0,58-0,86) y del 14% para las fracturas no vertebrales (HR, 0,86; IC 95%, 0,76-0,96). Consideran que es posible que los análisis efectuados con metodología de «intención de tratar» podrían infraestimar los beneficios de la suplementación con vitamina D y que para obtener una reducción en la incidencia de fracturas en personas mayores de 65 años serían necesarias dosis de, al menos, 800 UI/día, intentando mantener niveles séricos de 25-OH-vitamina D superiores a 24 mg/ml. Además, mientras que en estudios previos se sugería que la reducción del riesgo de fracturas osteoporóticas se limitaba a población institucionalizada, sin embargo, en este trabajo se observó también en población general, no institucionalizada. Por otra parte, se ha comunicado que los pacientes con déficit de vitamina D responden en menor grado a la administración de bifosfonatos²⁴.

Efectos de la vitamina D sobre la fuerza muscular, el equilibrio y la incidencia de caídas

La deficiencia de vitamina D se asocia también a la presencia de debilidad muscular, predominantemente en

musculatura proximal. Algunos estudios han demostrado que los metabolitos de la vitamina D influyen en la maduración y funcionamiento del músculo²⁵. La debilidad muscular podría afectar a la capacidad funcional y a la movilidad, condicionando un mayor riesgo de caídas y de fracturas. Otros estudios indican que la administración de suplementos de vitamina D reduce el riesgo de caídas en ancianos, aunque para ser eficaces las dosis de vitamina D administradas deberían ser al menos de 700-1.000 UI/día, ya que con dosis inferiores o ante concentraciones séricas <24 ng/ml no se observa ningún efecto beneficioso^{26,27}. Esta observación es consistente con la revisión *Cochrane* de Gillespie et al.²⁸ en la que se concluye que los suplementos de vitamina D no reducen el riesgo de caída (RR 0,96; IC_{95%}: 0,92-1,01), aunque podrían hacerlo en personas con niveles bajos de vitamina D (RR 0,57, IC_{95%}: 0,37-0,89). Las discrepancias existentes justifican la ausencia de recomendaciones uniformes en las distintas «Guías» disponibles. Así, mientras que algunas sociedades¹⁵ apoyan la suplementación con vitamina D con el objetivo de prevenir caídas, otras consideran insuficientes las evidencias disponibles para recomendarla^{12,16}.

Otros efectos extraóseos de la vitamina D

El déficit de vitamina D se ha relacionado con incrementos en la incidencia de diversas neoplasias, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, alteraciones neuropsicológicas, preeclampsia, enfermedades autoinmunes, alteraciones en la respuesta inmune, etcétera²⁹. Sin embargo, no está claro que la administración de suplementos de vitamina D se acompañe de ninguna disminución en la incidencia de estas patologías. En el estudio *Women's Health Initiative*^{30,31}, en el que se administraron dosis bajas de vitamina D (400 UI/día) a más de 36.000 mujeres postmenopáusicas, tras siete años de seguimiento no se encontró ninguna diferencia significativa en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 ni de carcinoma colorrectal. Sin embargo, otro estudio en el que se administró vitamina D a altas dosis (1.100 UI/día) y calcio a 1.179 mujeres postmenopáusicas encontró una reducción del 60% en la incidencia de carcinoma de mama tras cuatro años de seguimiento³². Parece existir una clara relación entre el déficit de vitamina D y el riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, disponemos de pocos estudios diseñados para evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la enfermedad cardiovascular y estos, en general, no han logrado demostrar una disminución de eventos cardiovasculares³³⁻³⁵. En un metaanálisis realizado por la *Cochrane* se reportó que la suplementación con vitamina D se asoció a una leve, pero significativa reducción de la mortalidad total (RR 0,94, 95% CI 0,91-0,98) comparada con placebo³⁶. Actualmente se encuentran en marcha varios estudios que pretenden evaluar el efecto de dosis altas de vitamina D en la prevención de diversas patologías, y muy especialmente de enfermedades cardiovasculares y neoplasias.

Tratamiento del déficit de vitamina D

Las principales «guías» recomiendan que para mantener niveles adecuados de vitamina D en población joven y sana se debe ingerir una dosis diaria de 600 UI de vitamina

D. Las dosis recomendadas en mayores de 65 años y en pacientes con osteoporosis serían de 800-1.000 UI/día y en pacientes con riesgo de déficit de vitamina D de 1.500-2.000 UI/día¹⁰⁻¹⁶. La administración de suplementos orales de vitamina D puede hacerse de forma diaria, semanal, mensual o cuatrimestral. Las dosis únicas anuales no son recomendables ya que la administración anual de vitamina D2 (3.000.000 UI/año, vía intramuscular) o vitamina D3 (500.000 UI/año, vía oral) se acompaña de incrementos en la incidencia de caídas y fracturas osteoporóticas^{37,38}. El tratamiento del déficit de vitamina D se puede realizar con vitamina D2, vitamina D3 o con alguno de sus metabolitos activos, como el calcidiol o el calcitriol. Los suplementos más utilizados en los ensayos clínicos son la vitamina D3 y D2. En un metaanálisis publicado recientemente se demuestra que, para aumentar los niveles plasmáticos de 25-OH-vitamina D, la vitamina D3 es más potente que la vitamina D2, aumentando los niveles en 0,78 ng/ml cada 40UI de vitamina D3 administrada vía oral³⁹. El consumo de alimentos ricos en calcio es preferible a la administración de suplementos de calcio, ya que estos, al producir estreñimiento o distensión abdominal, no son bien tolerados. Además, estudios recientes han suscitado preocupación sobre el posible aumento del riesgo cardiovascular provocado por el uso de suplementos de calcio⁴⁰.

Existen múltiples esquemas para el tratamiento del déficit de vitamina D. La *International Osteoporosis Foundation* (IOF) y la *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral* (SEIOMM) y algunas sociedades científicas proponen hacer un cálculo en relación al objetivo deseado de niveles de vitamina D, teniendo en cuenta que 100 UI/día de vitamina D incrementan 1 ng/ml los niveles de 25(OH)D^{14,16}. La *Endocrine Society* sugiere el tratamiento con 50.000 UI de vitamina D2 o D3 una vez a la semana durante ocho semanas o 6.000 UI/día y reevaluar a los 3 meses; una vez que se hayan logrado los niveles de vitamina D deseados recomiendan continuar con 1.500-2.000 UI/día¹⁵. Un esquema alternativo consiste en la administración de 200.000 a 600.000 UI en una sola dosis. El tratamiento con calcidiol vía oral se efectúa a dosis de 250 µg (10.000 UI/día) hasta la normalización de los niveles de vitamina D, continuando con 10-30 µg/día (400-1200 UI/día) o 0,5-1 µg/día (20-40 UI/día) de calcitriol vía oral como mantenimiento¹⁶. La administración de estos metabolitos de la vitamina D está especialmente indicada cuando existe una alteración en la absorción intestinal o en el metabolismo de la vitamina D, pudiendo requerir dosis más altas para su tratamiento y/o administración parenteral; cuando se empleen resulta aconsejable realizar controles del metabolismo fosfocálcico, en particular al inicio del tratamiento, a fin de evitar la sobredosificación, siendo recomendable mantener concentraciones de 25-OH-vitamina D entre 30 y 50 ng/ml y evitar la hipercalcemia.

En el tratamiento de la osteomalacia la mejoría o desaparición de las anomalías clínicas, radiológicas y bioquímicas suele observarse durante los seis primeros meses de tratamiento, aunque puede requerirse más tiempo para la normalización de las cifras de PTH y fosfatasa alcalina.

Los pacientes obesos pueden requerir mayores cantidades de suplementos de vitamina D para alcanzar los niveles óptimos de vitamina D⁴¹. Se calcula que los obesos necesitan dosis 2 o 3 veces mayores de vitamina D (6.000-10.000

UI/día) para la corrección del déficit de vitamina D y para mantener niveles adecuados (2.000 UI/día de vitamina D) que los sujetos con normopeso¹⁵.

Las concentraciones de la 1,25-OH-vitamina D se encuentran disminuidas en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Se estima que es debida a la pérdida de la masa renal, con menor disponibilidad de la enzima activadora 1- α hidroxilasa, a un descenso del filtrado glomerular que conlleva disminución de la 25-OH-vitamina D tubular y a la retención de fosfato que disminuye la síntesis renal de calcitriol, directa o indirectamente, a través del aumento de FGF-23. En los pacientes con insuficiencia renal crónica se aconseja determinar las concentraciones de 25-OH-vitamina D cada 6 meses; el tratamiento del déficit variará dependiendo del grado de insuficiencia renal; mientras que en los estadios I-II, se deben seguir las mismas recomendaciones que en población general. En los estadios III-IV se aconseja el empleo de metabolitos activos de la vitamina D (calcitriol o alfacalcidol) o de activadores selectivos del VDR (paricalcitol)⁴².

La toxicidad por vitamina D es poco frecuente y consiste principalmente en hipercalcemia aguda que ocurre usualmente cuando las dosis exceden las 10.000 UI por día con niveles de 25(OH)D superiores a 150 ng/ml, aunque también existe una idiosincrasia individual y puede darse con niveles inferiores. Su incidencia es mucho mayor cuando se realiza tratamiento con metabolitos activos⁴³. El IOM ha establecido 4.000 UI/día como la máxima dosis tolerable en individuos sanos y de 10.000 UI/día en personas con riesgo de déficit de vitamina D¹³. Las recomendaciones de la *Endocrine Society* y de la SEIOMM se resumen en las [tablas 2 y 3](#).

En relación a los hipotéticos beneficios de la administración de suplementos de vitamina D sobre diversas manifestaciones extraóseas (eventos cardiovasculares, neoplasias, enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus, efectos sobre la gestación, etc.) y aunque la *US Task Force* sugiera que los suplementos con vitamina D superiores a 1.000 UI/día podrían disminuir la incidencia de carcinoma colorrectal, la generalidad de «guías» concluyen que en el momento actual no se puede recomendar su utilización ni en el tratamiento ni en la prevención de este tipo de patologías^{44,45}.

Tras todo lo expuesto y en relación a las preguntas planteadas por el caso clínico que motiva este manuscrito podemos concluir que:

- Las causas que han podido justificar el déficit de vitamina D de nuestra paciente son una deficiente exposición solar junto a una síntesis cutánea de vitamina D reducida relacionada con la edad.
- Sí hay una indicación de tratamiento con suplementos de vitamina D ya que sus niveles plasmáticos de 25(OH)D, de 9 ng/ml, están en rango de deficiencia (<20 ng/ml).
- Como objetivo del tratamiento nos debemos plantear alcanzar unas concentraciones séricas de 25- = H-vitamina D 25 >30 ng/dl.
- Los beneficios clínicos esperables en nuestras pacientes residen en la prevención de fracturas por fragilidad, la mejoría de la función muscular y del equilibrio, un menor riesgo de caídas y posiblemente beneficios extraóseos (cardiovasculares, metabólicos, inmunológicos, etc.).

Tabla 2 Principales recomendaciones sobre la evaluación, prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D de la guía de práctica clínica de la *Endocrine Society*

Procedimiento diagnóstico

- Determinar 25(OH)D sérica con método fiable
- Deficiencia: <20 ng/ml
- No screening poblacional, solo individuos en riesgo

Objetivo

- 25(OH)D sérica >30 ng/ml

Ingesta alimentaria recomendada en grupos de riesgo

- 0-1 año: 400 UI/día
- 1-18 años: 600 UI/día
- 19-50 años: 600 UI/día
- 50-70 años: 600 UI/día
- >70 años: 800 UI/día
- Gestación-lactancia: 600 UI/día
- Obesos, terapia anticonvulsivantes, corticoides, ketokonazol, antirretrovirales: 2-3 veces dosis por edad
- En ocasiones pueden ser necesarias dosis de 1.500-2.000 UI para lograr el objetivo

Dosis máximas toleradas

- 0-6 meses: 1.000 UI/día
- 6-12 meses: 1.500 UI/día
- 1-3 años: 2.500 UI/día
- 4-8 años: 3.000 UI/día
- >8 años: 4.000 UI/día

Tratamiento de la deficiencia

- Vitamina D2 o D3 oral, indistintamente
- 0-18 años: 2.000 UI/día o 50.000 UI/semana, 6 sem. (mantenimiento 600-1000 UI/día)
- >19 años: 6.000 UI/día o 50.000 UI/semana, 8 sem. (mantenimiento 1.500-2.000 UI/día)
- Obesos, terapia anticonvulsivantes, corticoides, ketokonazol, antirretrovirales: 2-3 veces dosis por edad

Beneficios extraóseos

- Prevención de caídas: recomienda suplementación con vitamina D
- Prevención cardiovascular, muerte, calidad de vida: no se recomienda suplementar con dichos objetivos

Fuente: Holick et al.¹⁵.

- Preferentemente deberíamos administrar suplementos de vitamina D3 vía oral o, como alternativas, de vitamina D2, calcidiol o calcitriol.
- Las dosis a administrar debieran ser de 50.000 UI de vitamina D3 una vez a la semana durante ocho semanas o 6.000 UI/día y reevaluar a los 3 meses. Posteriormente, una vez que se hayan logrado los niveles de 2-OH-vitamina D deseados continuar con 1.500-2.000 UI/día. Un esquema alternativo consiste en la administración de 200.000 a 600.000 UI en una sola dosis.
- Los efectos adversos esperables son escasos, ya que la toxicidad por vitamina D es poco frecuente y consiste principalmente en hipercalcemia aguda que ocurre usualmente cuando las dosis exceden las 10.000 UI por día con niveles de 2-OH-vitamina D superiores a 150 ng/ml,

Tabla 3 Principales recomendaciones del documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D de la *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral y Sociedades afines*

- * Se considera que los niveles óptimos de vitamina D deben estar entre 30 y 75 ng/ml, y que son claramente patológicos niveles inferiores a 20 ng/ml
- * La prevalencia de deficiencia de vitamina D en población española (< 20 ng/ml) oscila entre el 30% en los jóvenes y el 87% en los ancianos institucionalizados, siendo en las edades intermedias (adultos, postmenopausia) y en ancianos no institucionalizados entre un 50 y un 70%
- * Requerimientos de vitamina D:
 - Niños, adolescentes: 400-600 UI/día
 - Postmenopausia: 600-800 UI/día
 - Ancianos: 800-1.000 UI/día
 - Pacientes con osteoporosis: 800-1.000 UI/día
 - Pacientes fracturados: 800-1.000 UI/día. Es aconsejable realizar una determinación de los niveles de 25 (OH)D, y cuando no fuera posible recomienda el uso de dosis superiores
 - Pacientes que reciben corticoides: 800-1.000 UI/día
- * Se establece que cuando existe deficiencia de vitamina D son necesarias dosis más elevadas para conseguir los niveles óptimos
- * En el caso especial del anciano institucionalizado, debido a la gran dificultad de alcanzar los niveles necesarios de vitamina D a través de medidas higiénico-dietéticas, se debe satisfacer los requerimientos mediante suplementos de vitamina D
- * No hay datos suficientes para concluir que el aporte de vitamina D mejore la fuerza muscular
- * La prevención de la osteoporosis debe realizarse con unos buenos hábitos higiénico-dietéticos (adecuada exposición solar, alimentación rica en calcio). El uso de suplementos se justifica en situaciones que dificulten la obtención de los niveles óptimos
- * No existe evidencia de que el tratamiento exclusivo de calcio y vitamina D tenga eficacia en la prevención de fracturas, salvo en determinada población, como los ancianos institucionalizados
- * Siempre que se emplee un fármaco de acción antiosteoporótica se debe añadir suplementos de vitamina D

Fuente: Gómez de Tejada Romero et al¹⁶.

aunque también existe una idiosincrasia individual y puede darse con niveles inferiores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sánchez Ripollés JM. Breve visión histórica de la vitamina D. *Reemo*. 2005;14:20.
2. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune disease, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80 Suppl 6:S1678-88.
3. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2010;39:321-31.
4. Barake M, Daher RT, Salti I, Cortas NK, Al-Shaar L, Habib RH, et al. 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:835-43.
5. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA*. 2005;294:2336-41.
6. Binkley N, Krueger D. Evaluation and correction of low vitamin D status. *Curr Osteoporos Rep*. 2008;6:95-9.
7. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005;16:713-6.
8. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:436-46.
9. 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.
10. Hanley DA, Cranney A, Jones G. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ*. 2010;182:610-8.
11. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp*. 2008;208 Supl 1:1-24.
12. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010;21:1151-4.
13. IOM report on calcium and vitamin D. Washington, DC: Institute of Medicine, 2010. [consultado 10 Abr 2014] Disponible en: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13050
14. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2010;11:709-15.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Robert P, 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 MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;3:53-64.
17. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:585-91.
18. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, 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.
19. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren P, Haentjens D. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1415-23.
20. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;383:146-55.
21. Tang BM, 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.
22. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. AT Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2013;158:691–6.
 23. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RAA. Pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012;367:40–9.
 24. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20:239–44.
 25. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12:628–33.
 26. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, 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.
 27. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692.
 28. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;15:CD007146.
 29. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:141–60.
 30. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care*. 2008;31:701–7.
 31. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:684–96.
 32. 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;85:1586–91.
 33. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med*. 2010;152:315–23.
 34. Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, McPherson GC, McDonald AM, Pant PR, et al., RECORD Trial Group. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D3 and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:614–22.
 35. Perna L, Schöttker B, Holleczer B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events: a prospective study with repeated measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4908–15.
 36. 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*. 2011;7:CD007470.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Bauer DC. Calcium supplements and fracture prevention. *NEJM*. 2013;369:1537–43.
 41. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:690–3.
 42. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andia J, Lorenzo V, de Francisco ALM, Martinez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (SEN). *Nefrología*. 2011;31 Suppl.1:3–32.
 43. Garcia Dolade N, Cereza García G, Madurga Sanz M, Montero Corominas D. Risk of hypercalcemia and hypervitaminosis D induced by calcifediol. Review of cases reported to the Spanish Pharmacovigilance System. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:88–9.
 44. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155:827–38.
 45. 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. *Endocrine Reviews*. 2012;33:456–92.