

Título:**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D**

Title: PROTOCOL TREATMEN OF VITAMIN D DEFICIENCY

Autor: FRANCISCO JAVIER AGUILAR DEL REY

Institución: HOSPITAL CLÍNICO VIRGEN DE LA VICTORIA

Servicio de REUMATOLOGÍA. Fax: 951033705

Dirección: CAMPUS UNIVERSITARIO DE TEATINOS S/N, 29010 MALAGA

Dirección email autor: fjaguiarrey@yahoo.es

El déficit de vitamina D es muy prevalente en todo el mundo y en nuestro país se estima en un 60% en la población adulta y cercana al 80% en la población anciana y en los fracturados de cadera¹.

Causas de Hipovitaminosis D y población de riesgo

Se considera como principal causa de este déficit la falta de exposición solar², sin embargo, existen otras causas, como la menor síntesis cutánea en pacientes ancianos³, la hiperpigmentación racial⁴, o el uso abusivo de protectores solares⁵. La baja ingesta de vitamina D puede contribuir a este déficit aunque no es determinante ya que el 90% proviene de la síntesis cutánea⁶. Recientes publicaciones consideran que estas causas sólo explicarían una cuarta parte de la variabilidad individual en los niveles de vitamina D, el resto sería atribuible a factores genéticos⁷.

Mención especial merecen los pacientes obesos, ya que al producirse un secuestro de la vitamina D en la grasa corporal, disminuye su biodisponibilidad aunque también intervendrían la insuficiente hidroxilación hepática y el estado inflamatorio asociado a la obesidad central o visceral⁸. Especial riesgo muestran también los pacientes con malabsorción intestinal como en la enfermedad celíaca⁹ y en otras situaciones como en la enfermedad de Crohn o cirugía bariátrica.

Otra población de riesgo son aquellos pacientes en tratamiento con fármacos que aumentan el catabolismo de la vitamina D, por aumento de la actividad enzimática del citocromo P450, como los anticonvulsivantes, corticoides, inmunosupresores y el tratamiento antirretroviral, entre otros⁶.

Igualmente los pacientes con síndrome nefrótico e insuficiencia renal requieren especial vigilancia, por la pérdida urinaria de vitamina D y por la disminución de la síntesis de la 1,25-OH-D₃^{6,10}.

Funciones de la vitamina D

La función principal de la vitamina D es el mantenimiento de la homeostasia del calcio y fósforo, su deficiencia puede causar una alteración de la mineralización

ósea, provocar raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos. La deficiencia de vitamina D determina que sólo se absorba un 10-15% del calcio de la dieta, mientras que niveles adecuados permite que se absorba un 30-40%. En cuanto al fósforo, la vitamina D permite una absorción adicional del 20% (60% se absorbe de forma pasiva).

La deficiencia de vitamina D provoca un hiperparatiroidismo secundario que conlleva un aumento del remodelado óseo y por tanto una pérdida de masa ósea y un mayor riesgo de fracturas⁶. Numerosos estudios muestran la relación entre la disminución de la concentración de la PTH y la administración de vitamina D, pero se ha comprobado que esta concentración alcanza una meseta con cifras de 25-OH-D₃ entre 24-40 ng/ml¹¹.

Igualmente, hay una relación entre la concentración de vitamina D y la DMO, en donde a mayor nivel de vitamina D mejor DMO¹², aunque parece que también existe una meseta por encima de la cual no mejoraría y que se situaría en torno a los 40 ng/ml¹³.

Aunque existen datos contradictorios, la vitamina D sola (en dosis >400 UI/día) o asociada con calcio, han demostrado reducir las caídas y las fracturas¹⁴⁻¹⁹.

Bischoff-Ferrari et al¹⁴ comprobó en un meta-análisis que la vitamina D reducía el riesgo de caídas en un 19% (RR 0,81; IC 95% 0,71 a 0,92), en los pacientes que habían recibido dosis entre 700-1000 UI, pero no observó ningún beneficio cuando se administraban dosis inferiores. Otro meta-análisis del mismo grupo¹⁵ comprobó que la vitamina D en dosis de 700-800 UI/día reducía el riesgo relativo de fractura de cadera en un 26% (RR 0,74; IC 95% 0,61-0,88) y de cualquier fractura no vertebral en un 23% (RR 0,77; IC 95% 0,68-0,87), pero no observó ningún beneficio cuando la dosis era de 400 UI. Boonen et al analizaron el meta-análisis anterior, comprobando que la reducción del riesgo en fractura de cadera, se producía cuando al tratamiento con vitamina D asociaba calcio en dosis de 1.000-1.200 mg/día¹⁶; hallazgos que han sido descritos en diferentes estudios. Sin embargo, también hay estudios donde no se demuestra reducción del riesgo de fractura ni de caída, como el estudio RECORD¹⁹, tras la administración de calcio con o sin vitamina D. Por tanto, parece deducirse de la mayoría de estos trabajos que la eficacia antifractura de la combinación de calcio y vitamina D es superior a la de cada uno de estos compuestos por separado (tabla 1).

La presencia de receptores para la vitamina D (VDR) y de la 1 α -hidroxilada (enzima activadora del calcifediol) en la mayoría de los tejidos y células del organismo, tanto normales como tumorales, hace que la importancia de la vitamina D sobrepase los confines de lo estrictamente óseo para convertirse en un actor fundamental para el mantenimiento de la salud extraósea. Entre las funciones extraóseas más importantes se puede destacar: su capacidad inmunomoduladora en la tuberculosis²⁰ donde inhibe la proliferación de los linfocitos T; un papel protector del sistema cardiovascular disminuyendo el riesgo de enfermedades cardiovasculares²¹; y un efecto beneficioso frente al cáncer, especialmente en el cáncer colorrectal²².

La hipovitaminosis D condiciona también una disfunción de las células β con menor secreción y mayor resistencia a la insulina²³, considerándose, por algunos

autores, como un factor de riesgo tanto de diabetes tipo 1 como de tipo 2. Por último, se ha relacionado el aumento de la fragilidad física en los ancianos con niveles de vitamina D por debajo de 15 ng/ml²⁴.

El tratamiento de la deficiencia de vitamina D es especialmente importante en pacientes con osteoporosis, ya que en este grupo es frecuente encontrar niveles bajos de 25-OH-D₃¹¹. Puesto que los ensayos clínicos con fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis han incluido suplementos de calcio y vitamina D, se desconoce la eficacia antifractura de estos fármacos sin los suplementos. Sin embargo, se ha comprobado que los pacientes con hipovitaminosis D presentan un menor aumento de la DMO así como una mayor tasa de fracturas²⁵.

Niveles óptimos de vitamina D

Existe una gran controversia en este tema, muestra de ello son las conclusiones del 14 Workshop sobre vitamina D²⁶ celebrado en Bélgica en 2009, donde numerosos expertos no llegaron a un consenso sobre el nivel óptimo, aunque sí consideraron que el mínimo exigido debería estar por >20 ng/ml. Sin embargo, a pesar de esta falta de consenso, es aceptado por la mayoría de expertos que las cifras deberían ser ≥30 ng/ml, favoreciendo de esta forma, tanto la salud ósea como la extraósea^{6,27-30}. Es aquí donde existe gran discusión, por considerar que para la salud extraósea son necesarias dosis superiores. Las recomendaciones de la International Osteoporosis Foundation (IOF) establece la cifra de 30 ng/ml como el nivel óptimo³¹. Aunque las nuevas recomendaciones del Institute of Medicine (IOM) consideran que el nivel óptimo debería ser de 20 ng/ml³².

De forma general se pueden considerar valores de insuficiencia de vitamina D entre 20-29 ng/ml, deficiencia entre <20-10 ng/ml y deficiencia severa <10 ng/ml^{27,28,31}. La toxicidad se considera cuando los niveles superan 150 ng/ml^{27,28,31,32} (tabla 2).

Fármacos con vitamina D comercializados en España

- *Colecalciferol* (D³): existe la presentación de 2.000 UI/ml (solución de 10 ml) aunque la más utilizada es con calcio entre 400-880 UI dependiendo de su dosificación (una o 2 veces/día).

25-OH-D³: en gotas (1 gota = 240 UI), ampollas bebibles de 0,266 mg que equivalen a 16.000 UI y choque de 3 mg que equivalen a 180.000 UI. También está disponible el alfacalcidol (1-OH-D₃) aunque se utiliza menos.

- *Calcitriol*: 0,25 y 0,50 µg.

Algoritmo de tratamiento con vitamina D (figs. 1 y 2)

En muchos estudios, especialmente americanos, se utiliza fundamentalmente la vitamina D₂ (ergocalciferol) tanto para la prevención como para el tratamiento y en menor medida la vitamina D₃^{6,27,33}. En España no se dispone de ergocalciferol y se usa la

vitamina D₃ en prevención, mientras que para el tratamiento de la deficiencia se usa 25-OH-D₃³⁴.

Comúnmente se considera que la vitamina D₂ es menos efectiva que la D₃³⁵ por lo que se triplica su dosis para conseguir el mismo efecto. Un reciente estudio publicado por Heaney et al³⁶ considera que la vitamina D₃ es hasta un 87% más potente en elevar y mantener los niveles séricos de 25-OH-D₃ que la vitamina D₂.

En las recomendaciones para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D de sociedades científicas³³ y de expertos de EEUU^{6,27}, utilizan dosis de 50.000 UI de vitamina D₂ que es la única vitamina D que existe en sus farmacias²⁷. Hay pocos estudios que tratan la deficiencia de vitamina D con 25-OH-D₃³⁴, que es el metabolito del que disponemos en nuestro medio para altas dosis. Además de que es posible valorar exactamente el aporte y absorción del fármaco, pues no precisa de pasos intermedios, es también de fácil administración y, por tanto, asegura una mayor adherencia³⁴. Pero también, debido a esta falta de estudios, no se conoce con exactitud qué dosis de 25-OH-D₃ se debe emplear.

Hay trabajos que demuestran que 25-OH-D₃ es más efectivo que D₃ puesto que induce un aumento más rápido y sostenido de los niveles séricos de 25-OH³⁷.

Para conocer las equivalencias de la vitamina D consultar la tabla 3.

Prevención de la deficiencia de vitamina D (fig. 1)

La mayoría de los pacientes requieren suplementos de vitamina D, ya que no suelen cubrir sus necesidades diarias mediante la síntesis cutánea y la dieta. En los pacientes con osteoporosis y con el tratamiento antirresortivo u osteoformador es necesario asociarlo a calcio.

El IOM³² ha establecido unas recomendaciones que han provocado gran controversia, ya que han bajado los niveles séricos óptimos de vitamina D de 30 a 20 ng/ml; para conseguir dichos niveles recomiendan en población general 600 UI/día (1 a 70 años) y 800 UI para pacientes mayores de 70 años (tabla 4).

Con posterioridad a las recomendaciones del IOM, la Sociedad de Endocrinología de EEUU ha publicado una guía para la evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D. En ella recomiendan, como mínimo, esas mismas cantidades para mejorar la salud esquelética y la función muscular. Sin embargo, consideran que para alcanzar niveles en sangre por encima de 30 ng/ml es necesaria una ingesta de 1.500-2.000 UI/día³³. Igualmente, en adultos obesos (IMC>30), así como en pacientes que se encuentren en tratamiento con fármacos anticonvulsivantes, corticoides, tratamiento para el SIDA y antifúngicos como el ketoconazol, la dosis debe ser 2-3 veces la que correspondería para su grupo de edad³³.

La recomendación, tanto de la IOF como de otros expertos^{6,18,25-27,29-31,38} es alcanzar niveles séricos de 30 ng/ml, siendo necesario para ello consumir entre 800-1.000 UI diarias. Aunque, en los obesos, individuos con baja exposición solar (institucionalizados o confinados en el hogar) y en los procedentes de países con alto riesgo de deficiencia de vitamina D (oriente medio o surasiáticos) pueden ser

necesarias hasta 2.000 UI diarias³¹. Según el grupo de trabajo para la osteoporosis de Canadá, en ancianos serían necesarias cifras superiores a 1.000 UI/día y 2.000 UI/día se consideran seguras y no necesitarían monitorización³⁸.

A la vista de las discrepancias es indispensable una puesta en común para consensuar los niveles séricos óptimos así como la ingesta idónea para mantener una adecuada salud ósea y extraósea. A falta de ello, en este algoritmo de tratamiento se recomiendan las cantidades de vitamina D que están más consensuadas entre los expertos.

Inicialmente, sería recomendable conocer los niveles basales de los pacientes con riesgo de deficiencia, especialmente en aquellos con osteoporosis, con objeto de lograr la máxima eficacia de los tratamientos antiosteoporóticos.

En la práctica habitual se utiliza para prevención dosis diarias de vitamina D asociada a calcio. En caso de dudoso cumplimiento se prefiere administrar de forma semanal, quincenal o mensual. Al ser liposoluble sería incluso posible administrarla con una periodicidad mayor, trimestral e incluso anual siempre que la dosis total equivalga aproximadamente a 1.000 UI/día²⁷.

En pacientes con osteoporosis hay que administrar además de la vitamina D, calcio en dosis equivalente a 1.000 mg (calcio elemento). Normalmente, la vitamina D asociada al calcio se encuentra en forma de D₃ y en dosis entre 400-880 UI, dependiendo de su dosificación (una o 2 veces/día). Una situación diferente, son aquellos pacientes que ingieren calcio a través de la dieta (fórmula que debemos potenciar) que solo requieren aporte de vitamina D. En este caso y en aquellos que la toman de forma semanal o con una periodicidad mayor la formulación más adecuada es el 25-OH-D₃, por su comodidad de administración, su mayor biodisponibilidad⁶ y eficacia³⁷.

Los adultos deben ingerir entre 800-1.000 UI/día de vitamina D^{6,27-31,33} (cualquier fármaco que asocie 500-1.000 mg de calcio elemento y 400-880 UI de D₃ dependiendo si es una o 2 veces al día). En el caso de dar la vitamina D aparte, en aquellos pacientes que ingieran una cantidad de calcio adecuada con la dieta, habría que dar 4-6 gotas de 25-OH-D₃ (960-1.440 UI), en el límite inferior para pacientes <70 años y/o que tengan una adecuada exposición solar y en el límite superior para > 70 años y/o con deficiente exposición solar. Estas cifras estarían más cercanas a las actuales recomendaciones ya que el metabolito 25-OH-D₃ parece ser más eficaz que el D₃³⁷. Si el cumplimiento es dudoso o por mayor comodidad para el paciente se podría administrar una ampolla bebible de 16.000 UI 25-OH-D₃ cada 2-4 semanas⁶ (tras la conversión de vitamina D₂ en 25-OH-D₃). Hay autores, sin embargo, que consideran que en pacientes con alto riesgo (ancianos frágiles institucionalizados y con factores de riesgo de caídas) se deben usar dosis más altas, del orden de 2000-3000 UI/día o 20.000 UI semanales³⁹. En cuanto a los niños y hasta los 18 años se recomienda un mínimo de 600 UI/día³³ que podrían aumentar a 1000 UI/día cuando la exposición solar sea inadecuada⁶. En las embarazadas y en periodo de lactancia se requieren entre 1000-2000 UI/día⁶.

Los pacientes con obesidad ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), los tratados con fármacos que aumenten el catabolismo de la vitamina D, los que no tengan exposición solar y, los de piel oscura, necesitarían dosis mayores, alrededor de 2.000 UI/día³¹ o incluso dos o tres veces más de lo necesario para su grupo de edad³³. En estos casos podría administrarse 25-OH-D₃ 8-9 gotas (1.920-2.160 UI) o bien 16.000 UI semanales. Hay autores que contemplan también una mayor periodicidad, cada 3-4 semanas⁶ (tras la conversión de vitamina D₂ en 25-OH-D₃). En pacientes con síndrome de malabsorción se indican dosis mayores, 16.000 UI de 25-OH-D₃/día, cada 2 días o cada semana⁸ (tras la conversión de vitamina D₂ en 25-OH-D₃), iniciando con una dosis semanal y adecuando la dosis según concentraciones.

Los pacientes con síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica en estadio 2-3 requieren 1.000-2.000 UI/día de D₃ o 16.000 UI de 25-OH-D₃ una o 2 veces por semana y en estadio 3-4, posiblemente, necesitarían análogos activos de la vitamina D⁶. Si con 16.000 UI de 25-OH-D₃ quincenal no se reducen las cifras de PTH (incluso con cifras vitamina D normal) habría que utilizar calcitriol 0,25 µg cada 48 horas¹⁰.

Los pacientes con hiperparatiroidismo primario y deficiencia de vitamina D deben tomar 800-1.000 UI/día de D₃ o 16.000 UI de 25-OH-D₃ cada 2 semanas y aquellos con enfermedad granulomatosa y algunos linfomas podrían tener suficiente con dosis de 400 UI de vitamina D₃ al día o 16.000 UI de 25-OH-D₃ al mes⁶ (tras la conversión de vitamina D₂ en 25-OH-D₃).

Tratamiento de la deficiencia de vitamina D (fig. 2)

Si la concentración se encuentra en insuficiencia, entre 20-29 ng/ml, hay autores que consideran que podría ser suficiente administrar una dosis de 800-1.000 UI diaria⁶, aunque en ancianos (>70 años) podrían ser necesarias dosis más altas, cercanas a las 2.000 UI/día (8-9 gotas de 25-OH-D₃)³¹. Sin embargo, en muchas ocasiones no se consiguen estas concentraciones por lo que podría ser más adecuado tratar con 25-OH-D₃ en dosis de 16.000 UI semanales durante 5 semanas y quincenales durante otras 5 semanas. Si no se consiguen normalizar niveles se debe repetir la dosis cada dos semanas. Con esta pauta también se normalizarían los niveles antes y se evitaría prolongar la situación de hiperparatiroidismo secundario en que se encuentran muchos de estos pacientes.

Si las concentraciones de vitamina D se encuentran en rango de deficiencia, entre 10-19 ng/ml, se administran 16.000 UI semanales durante 8^{6,27,33} (tras la conversión de vitamina D₂ en 25-OH-D₃) o 10 semanas. En el caso que presenten concentraciones séricas <20 ng/ml, habría que repetir la dosis durante otras 8⁶ (tras la conversión de vitamina D₂ en 25-OH-D₃) o 10 semanas más. Después, como dosis de mantenimiento, 16.000 UI cada 2-4 semanas^{6,27,33} (tras la conversión de vitamina D₂ en 25-OH-D₃).

Si las concentraciones de vitamina D se encuentran <10 ng/ml estamos ante una situación de deficiencia grave y rangos osteomalácicos. Se considera que puede haber osteomalacia cuando los niveles se encuentran <10-12 ng/ml^{28,40} por lo que habría que

ser más agresivo en el tratamiento ya que el riesgo de caídas y fracturas es más acusado. Suele ser eficaz la administración de una dosis de 25-OH-D₃ choque de 180.000 UI seguidas de 16.000 UI semanal⁴⁰, aunque deberíamos valorar niveles un mes después de la administración de carga y actuar dependiendo de los niveles alcanzados.

Hay estudios en nuestro país que consideran suficientes dosis de 16.000 UI semanales durante 4 semanas, seguidas de 16.000 UI cada 3-4 semanas en la mayoría de los pacientes con hipovitaminosis D³⁴.

En la práctica clínica vemos con frecuencia cómo los pacientes con osteoporosis establecida y ancianos (>70 años), aunque los niveles se corrijan con una dosis alta de vitamina D, vuelven a presentar niveles séricos por debajo de 30 ng/ml. Por tanto, una vez normalizadas las concentraciones, posiblemente necesiten 16.000 UI cada 2 o 3 semanas además de los suplementos diarios de calcio y vitamina D para mantener niveles >30 ng/ml.

Hay situaciones especiales que requieren una pauta de tratamiento diferente. En los pacientes obesos, con síndrome de malabsorción o que utilicen fármacos que aumentan el catabolismo de la vitamina D puede ser necesario administrar de dos a tres veces más vitamina D, entre 6.000-10.000 UI/día seguido de 3.000 a 6.000 UI/día de mantenimiento³³. Si decidimos administrar la vitamina D de forma semanal, sería necesario dar 16.000 UI de 25-OH-D₃ durante 8-12 semanas que repetiríamos si no alcanzamos niveles >30 ng/ml. En caso de síndrome de malabsorción⁶ (tras la conversión de vitamina D₂ a 25-OH-D₃), 16.000 UI/día o cada 2 días (controlando concentraciones). Como mantenimiento, podríamos aconsejar 16.000 UI cada una, 2 o 4 semanas dependiendo de la situación⁶ (tras la conversión de vitamina D₂ en 25-OH-D₃).

En los pacientes con producción extrarrenal de vitamina D (enfermedades granulomatosas y algunos linfomas) y en los pacientes con hiperparatiroidismo primario y deficiencia de vitamina D es necesario, durante el tratamiento con vitamina D, un control más asiduo de las concentraciones de calcio y de la 25-OH-D₃ para evitar hipercalcemias³³. Posiblemente, con 16.000 UI una vez a la semana durante 4 semanas y una dosis de mantenimiento de 16.000 UI al mes, sería suficiente en el primer caso.

Para el segundo caso 16.000 UI una vez por semana durante 8 semanas repetidas otras 8 semanas si las concentraciones están <30 ng/ml y una dosis de mantenimiento de 16.000 UI cada 2-4 semanas⁶ (tras la conversión de vitamina D₂ en 25-OH-D₃).

Monitorización de las concentraciones de calcifediol

No está recomendado el cribado poblacional para detectar la deficiencia de vitamina D pero sí en los pacientes con riesgo de deficiencia³³. Entre estos se encuentran los que tienen osteoporosis, los obesos (IMC >30), los de piel oscura, los que consuman fármacos que aumenten el catabolismo de la vitamina D, los que presentan un síndrome de malabsorción y los ancianos, sobre todo los institucionalizados.

Una vez iniciado el tratamiento con vitamina D es conveniente conocer los niveles séricos a los 3 meses de la suplementación para confirmar que se encuentran

>30 ng/ml³¹, ya que existe una gran variabilidad en la respuesta individual tras la administración de los suplementos. Se ha comprobado que con la administración de suplementos con dosis estándar se produce una meseta en los niveles de 25-OH-D₃ a los 3-4 meses de la suplementación, por lo que no se debe comprobar los resultados antes de los tres meses de tratamiento³⁸. Con dosis de hasta 2.000 UI/día no sería necesario monitorizar a los pacientes³⁸.

Seguridad con dosis altas de vitamina D

Existen numerosos trabajos que demuestran la seguridad de la administración de vitamina D a altas dosis. En un estudio de valoración de riesgo-beneficio de la administración de dosis altas, en el que se administraron hasta 4.000 UI diarias, no se encontraron riesgo de toxicidad por hipercalcemia⁴¹. Tanto el IOM como la Sociedad de Endocrinología valoran esta cifra como la dosis límite que no deben ser superados sin control médico^{32,33}. En cuanto a los niveles séricos, la Sociedad de Endocrinología³³ considera que deben estar por encima de 150 ng/ml para que exista riesgo de hipercalcemia.

Otros estudios han utilizado dosis de hasta 10.000 UI/día sin riesgo de hipercalcemia u otras manifestaciones de toxicidad⁴². Tampoco se encontró ningún caso de toxicidad cuando se utilizó dosis única de 500.000 UI⁴³.

Existen algunos estudios en donde altas dosis de vitamina D han provocado un aumento de caídas y fracturas. Sanders et al⁴⁴, valoraron si una dosis anual de 500.000 UI de D₃ por vía oral, suministrada en otoño o invierno, reducía el riesgo de caídas y fracturas. Sin embargo, comprobaron un aumento tanto de caídas como de fracturas, del 26% (RR 1,26; IC 95% 1,00-1,59) y 15% (RR 1,15; IC 95% 1,02-1,30) respectivamente, aunque no hubo ningún caso de hipercalcemia. Sin embargo, las dosis empleadas son muy altas y bastante alejadas de las recomendaciones dadas en este protocolo.

Habría que tener un mayor control en pacientes con enfermedades granulomatosas crónicas como la sarcoidosis y tuberculosis o infecciones crónicas por hongos y algunos pacientes con linfoma, en donde los macrófagos activados producen 1,25 (OH) D₃ de una manera no regulada. Estos pacientes muestran una mayor absorción del calcio intestinal y una mayor resorción ósea, por lo que se les debe controlar tanto la vitamina D como el calcio. Con cifras de vitamina D por encima de 30 ng/ml pueden cursar con hipercalcemia e hipercalciuria⁶. Aun así se recomiendan niveles entre 20-30 ng/ml para evitar el hiperparatiroidismo secundario.

En resumen, podemos decir que la utilización de altas dosis de vitamina D son seguras dentro de unos límites y dependiendo de los niveles séricos. Si las condiciones del paciente lo permiten, y en la prevención de la deficiencia, es mejor la administración diaria o semanal. En una revisión publicada recientemente, se aconseja la administración de dosis diarias a otros regímenes aunque excluyen a los que presentan niveles <10 ng/ml en los que se necesitan utilizar altas dosis⁴⁵.

Bibliografía

- 1.- M. Larrosa, A. Gomez, E. Casado, M. Moreno, I. Vázquez, C. Orellana, E. Berlanga, J. Ramon and J. Gratacos. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporos Int.* 2012 Feb;23(2):607-14
- 2.-Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-6S.
- 3.-MacLaghlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamina D₃. *J Clin Invest.* 1985;76:1536-8.
- 4.- Armas, L.A.G.S.; Dowell, R.N.; Akhter, M; Duthuluru, S; Huerter, C.; Hollis, B.W.; Lund, R.; Heaney, R.P. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: The effect of UVB dose and skin color. *J. Am. Ac. Dermatol.* 2007, 57, 588-593.
- 5.-Matsuoka,L.Y.;Wortsman,J.; Hollis, B.W. Use of topical sunscreen for the evaluation of regional synthesis of vitamin D₃.*J. Am. Acad. Dermatol.*1990;22:772-775.
- 6.-Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- 7.- Wang TJ et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010 Jul 17;376(9736):180-8.
- 8.- Herranz Antolín S, García Martínez MC, Alvarez de Frutos V. Concentraciones deficientes de vitamina D en pacientes con obesidad mórbida. Estudio de caso-control. *Endocrinol Nutr.* 2010;57(6):256-261.
- 9.- Bianchi ML et al. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int* 2008 Dec,19(2): 1705-16.
- 10.- Torregrosa JV 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. *Nefrología* 2011, 31(Suppl 1):3-32.
- 11.- Holick MF, Siris ES, Binkley N et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3215-24.
- 12.- Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, Dietrich T, Willett WC. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res* 2009 24:935-942
- 13.-Malavolta N, Pratelli L, Frigto M, Mule R, Mascia ML, Gnudi S. The relationship of vitamin D status to bone mineral density in an Italian population of postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16:1691-7.
- 14.-Bischoff-Ferrari HA, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009: 339-b3692.
- 15.- Bischoff-Ferrari HA, Willet 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.
- 16.- Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, 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.

- 17.- Heike A, Bischoff-Ferrari et al. Prevention of Non vertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):551-561.
- 18.- 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(9588):657-66.
- 19.- Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2005;365:1621-8.
- 20.- Nnoaham KE, Clarke A. 2008 Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 37:113-119.
- 21.- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Intern Med* 2008; 168:1174-80.
- 22.- Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:113-25.
- 23.- Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and a cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:820-5.
- 24.- Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Deboer IH, Chertow GM. Vitamin D deficiency and frailty in older Americans. *J Intern Med.* 2010;268:171-80.
- 25.- Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009; 20:239-44.
- 26.- 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 121 (2010) 4-6.
- 27.- Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs and Ageing.* 2007;24:1017-29.
- 28.- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18-28.
- 29.- National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.* Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
- 30.- Pérez Edo Luis et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2011;7(6):357-379.
- 31.- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendation for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21:1151-4.
- 32.- 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.

- 33.- Michael F. Holick, Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari, Catherine M. Gordon, David A. Hanley, Robert P. Heaney, M. Hassan Murad and Connie M. Weaver. Clinical Practice Guideline: Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96: 1911-1930.
- 34.- Larrosa M, Casado E, Gómez A, Moreno M, Berlanga E, Galisteo C, Gratacos J. Colecalciferol o calcidiol ¿qué metabolito utilizar en el déficit de vitamina d? *REEMO*. 2007;16(3):48-52.
- 35.- Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387-91.
- 36.- Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin D₃ is more potent than vitamin D₂ in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Mar;96(3):E447-52.
- 37.- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Orav EJ, 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. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012.27:160–169.
- 38.- Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting S, Leslie W, Cole D, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ*. 2010;182:E610–8.
- 39.- Leidig-Bruckner G, Roth HJ, Bruckner T, Lorenz A, Raue F, Frank-Raue K. Are commonly recommended dosages for vitamin D supplementation too low? Vitamin D status and effects of supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels-an observational study during clinical practice conditions. *Osteoporos Int* (2011) 22:231–240.
- 40.- Peris P. Diagnóstico y tratamiento de la osteomalacia por el reumatólogo. *Reumatol Clin*. 2011;7(S2):S22–S27.
- 41.- Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int*. 2010;21:1121–32.
- 42.- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 85: 6-18, 2007.
- 43.- Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, Scott MA, Reid IR. High-dose oral vitamin D₃ supplementation in the elderly. *Osteoporos Int*. 2009;20(8):1407-1415.
- 44.- Sanders KM, Stuart AL, Williams EJ, Simpson JA, Kotovick MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fracture in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1815–22.
- 45.- David S. Silver. Calcium and Vitamin D. Controversies. *Rheum Dis Clin N Am* 37 (2011) 351–363.

1º autor/año	Número de estudios evaluados/P.I.	Fármaco analizado	% Reducción caídas/fracturas
Bischoff-Ferrari et al (2009) ¹⁴	8 ECA/2426	Vitamina D con o sin calcio	19% en caídas.
Bischoff-Ferrari et al (2005) ¹⁵	7 ECA ^a /9820 5 ECA ^b /9294	Vitamina D vs calcio o placebo	23% en fracturas ^{a,c} 26% en fracturas ^{b,c}
Boonen et al (2007) ¹⁶	10 ECA/54592	Vitamina D con calcio	18% fracturas ^b
Bischoff-Ferrari et al (2009) ¹⁷	12 ECA/42279 ^a 8 ECA/40886 ^b	Vitamina D con o sin calcio, con calcio vs placebo	20% FNV ^d 18% Fxcaderas ^d
Tang et al (2007) ¹⁸	29 ECA/63897	Calcio con o sin vitamina D vs placebo	12% en fracturas ^e
Grant et al (2005) ¹⁹	1 ECA/5292	Calcio con o sin Vit D vs placebo	No se observó disminución de Fxs ni de caídas.

PI: Población incluida. ECA: Ensayo clínico aleatorizado.
^a Fracturas no vertebrales. ^b Fracturas de cadera.
^c Con dosis de 700-800 UI de vitamina D. Sin ningún beneficio con dosis de 400 UI.
^d Con dosis más altas de vitamina D (≥482 UI).
^e La asociación de vitamina D al calcio no modificó la eficacia (salvo si el rango era <10 ng/ml). La eficacia del tratamiento fue significativamente mayor con dosis ≥1000 mg de calcio y ≥800 UI de Vit. D.

Tabla 1. Algunos estudios y meta-análisis que han evaluado el efecto de la vitamina D, sola o con calcio, sobre el riesgo de caídas y fracturas.

Concentración óptima	≥ 30 ng/ml
Insuficiencia	20-29 ng/ml
Deficiencia	<20 ng/ml
Deficiencia grave	<10 ng/ml
Toxicidad	>150 ng/ml

Tabla 2. Concentraciones de vitamina D.

1 ng/ml = 2,5 nmol/l
1 gota calcifediol (Hidroferol ®) = 240 UI = 4 µg
1 µg calcifediol (Hidroferol®)= 60 UI
3 UI vitamina D ₂ = 1 UI vitamina D ₃

Tabla 3. Equivalencias de la vitamina D.

Edad y sexo	Calcio		Vitamina D		
	RDA (mg/d)	LS (mg/d) ^a	RDA (UI/d)	25-OH-D ₃ ^b (ng/ml)	LS (UI/d) ^a
1-3 años (H y M)	700	2500	600	20	2500
4-8 años (H y M)	1000	2500	600	20	3000
9-13 años (H y M)	1300	3000	600	20	4000
14-18 años (H y M)	1300	3000	600	20	4000
19-30 años (H y M)	1000	2500	600	20	4000
31-50 años (H y M)	1000	2500	600	20	4000
51-70 años (H)	1000	2000	600	20	4000
51-70 años (M)	1200	2000	600	20	4000
> 71 años (H y M)	1200	2000	800	20	4000
Embarazo o lactancia					
14-18 años	1300	3000	600	20	4000
19-50 años	1000	2500	600	20	4000
Lactantes					
0-6 meses (H y M)	200 ^c	1000	400 ^c	20	1000
6-12 meses (H y M)	260 ^c	1500	400 ^c	20	1500

M: mujer. H: hombre. RDA: recomendaciones diarias.
^aLS: límite superior por encima del cual podría existir riesgo de efectos adversos. Este límite no se debe considerar como nivel a alcanzar ya que no existe evidencia de un mayor beneficio con niveles superiores a las RDA.
^bLas medidas de 25-OH-D₃ corresponden a las RDA y cubren los requerimientos en el 97,5% de la población.
^cRefleja el valor de referencia más bien que las RDA, ya que no están establecidas para lactantes.

Tabla 4.- Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D del IOM (69).

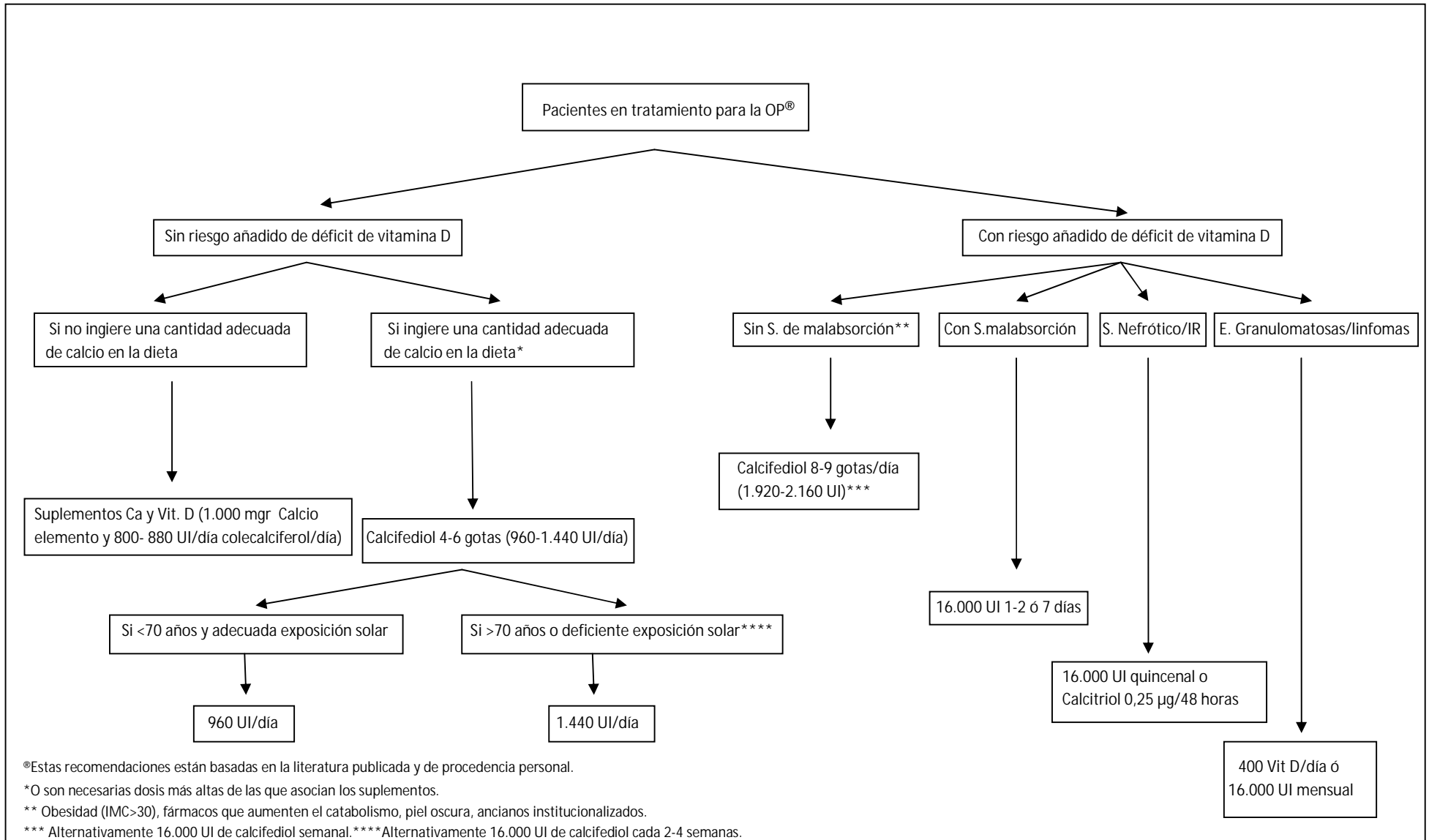


Figura 1. Algoritmo de prevención de la deficiencia de vitamina D (tras la conversión de la vitamina D2 en calcifediol).

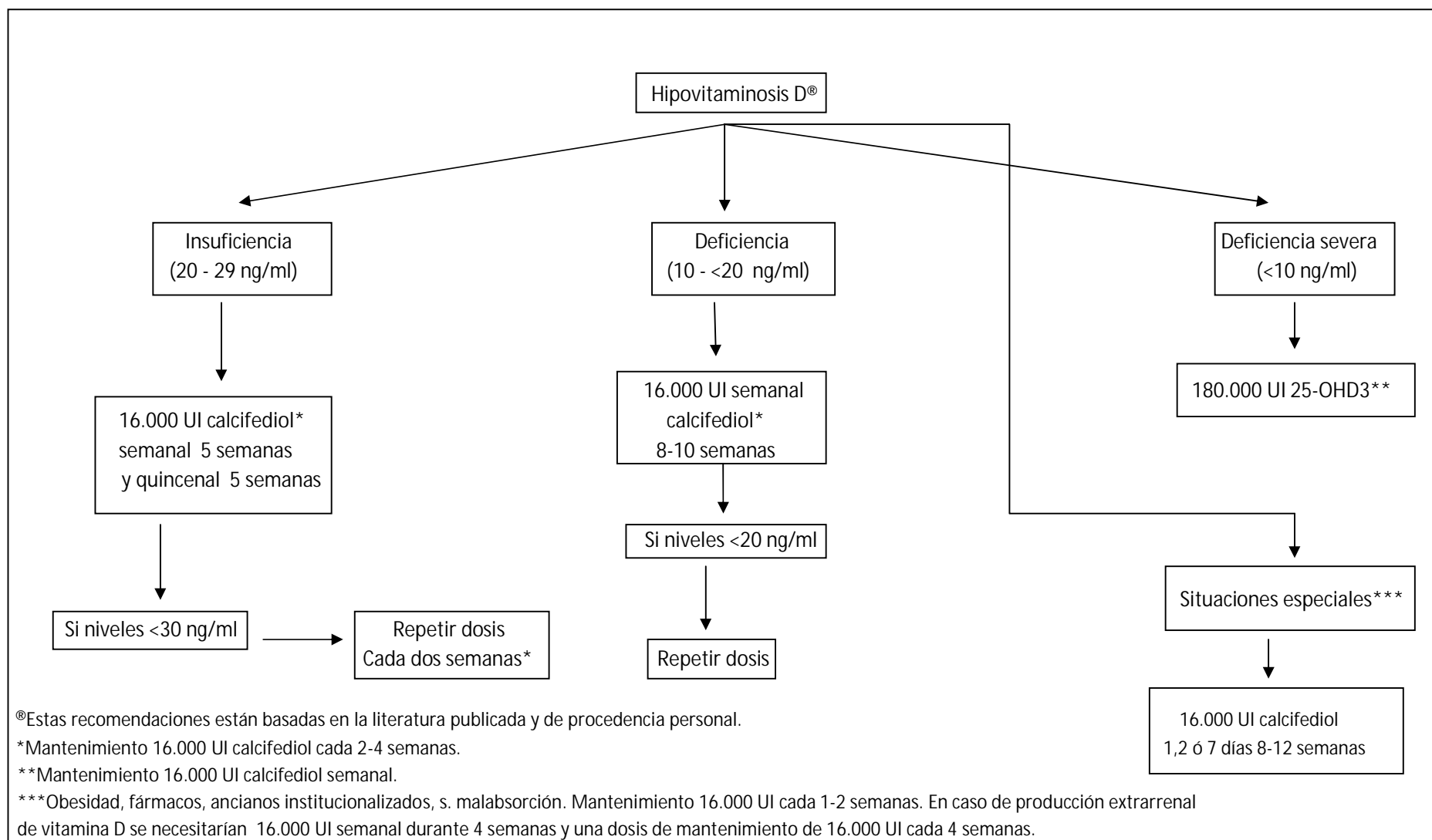


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D (tras la conversión de la vitamina D2 en calcifediol).