

CRIBADO Y SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D EN ADULTOS SOL Y SOMBRAS

En los últimos años se ha observado un incremento considerable de las determinaciones y de la suplementación de vitamina D. Sin embargo, existe gran incertidumbre acerca de su beneficio clínico en situaciones diferentes a osteomalacia y raquitismo. **OBJETIVO** Evaluar el papel de la monitorización y suplementación de la vitamina D en diferentes grupos poblacionales. **MÉTODOS** Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica actualizada a marzo de 2019 en MedLine y The Cochrane Library, ampliada a guías de práctica clínica y documentos de posicionamiento de organizaciones sanitarias. **RESULTADOS** Existe controversia en cuanto a los valores de referencia de vitamina D y las técnicas para su determinación presentan una variabilidad significativa. La monitorización estaría justificada en población de edad avanzada institucionalizada, en personas con patología paratiroidea, alteraciones del metabolismo fosfocálcico y en aquellas con síndromes malabsortivos. En general, el aporte de vitamina D estaría indicado únicamente en pacientes con enfermedad renal crónica que presenten hiperparatiroidismo grave, en hipoparatiroidismo, en situaciones de malabsorción y en caso de confirmarse déficit de la misma en personas institucionalizadas o que presenten alteración del metabolismo fosfocálcico. Durante el embarazo y la lactancia se recomienda evitar su administración a menos que el beneficio supere los potenciales riesgos. El aporte exógeno de vitamina D no proporciona beneficio clínico en mortalidad, enfermedades cardiovasculares, metabólicas ni cáncer. **CONCLUSIONES** La monitorización y suplementación de vitamina D estaría justificada en subgrupos de población muy concretos. La evidencia acerca de su efecto en variables clínicas relevantes es escasa.

LEIRE LEACHE ALEGRÍA
LUIS CARLOS SAIZ FERNÁNDEZ
JUAN ERVITI LÓPEZ

Sección de Innovación y Organización. SNS-O

índice

Introducción

Aspectos generales

- Papel fisiológico de la vitamina D
- Efectos extraóseos de la vitamina D
- Controversia en torno al criterio de "deficiencia" e "insuficiencia" de vitamina D
- Intereses en torno a la determinación y suplementación de vitamina D
- Evolución de las determinaciones y de la suplementación de vitamina D en Navarra
- Limitaciones en la determinación de la concentración sérica de 25(OH)-D
- Correlación entre la ingesta de vitamina D y la concentración de 25(OH)-D
- Prevalencia de déficit de vitamina D y grupos poblacionales en riesgo de déficit

Evidencia atendiendo al perfil de pacientes

- Población adulta asintomática sin factores de riesgo de deficiencia de vitamina D
- Población de edad avanzada no institucionalizada
- Población de edad avanzada institucionalizada
- Patología paratiroidea, renal y alteraciones del metabolismo del calcio y fósforo
- Síndromes malabsortivos
- Embarazo y lactancia

Seguridad con la suplementación de vitamina D

Introducción

Los efectos extraóseos atribuidos a la vitamina D y el desarrollo de las técnicas para la determinación de los niveles de calcidiol (25(OH)-D) han propiciado un aumento masivo del número de determinaciones y de los pacientes que reciben suplementos de vitamina D en los últimos años. Según datos recientes, en torno a un 40% de la población europea presentaría déficit de vitamina D entendida como concentraciones de 25(OH)-D inferiores a 20 ng/mL¹, aunque en la mayoría de los casos este hecho no conlleva repercusión clínica. La mayor parte de la evidencia acerca de la vitamina D proviene de estudios que analizan el papel de la suplementación en variables intermedias como la concentración sérica de calcidiol o la densidad mineral ósea, mayoritariamente observacionales. Sin embargo, la variable más fiable y clínicamente relevante para determinar la situación ósea es la incidencia de fractura², siendo la densidad mineral ósea un parámetro subrogado de dudosa fiabilidad para predecir el riesgo individual de fractura. De hecho, una densidad mineral ósea elevada no se asocia necesariamente a un menor riesgo de fractura ya que, en ocasiones, puede producirse un aumento de este riesgo precisamente en pacientes con densidad mineral ósea elevada³.

El objetivo de este trabajo consiste en determinar el beneficio que proporciona la determinación y la suplementación de vitamina D en aspectos clínicos relevantes como fracturas óseas, eventos cardiovasculares o mortalidad dentro de los subgrupos de población más implicados.

Aspectos generales

Papel fisiológico de la vitamina D

Las vitaminas son compuestos orgánicos categorizados como micronutrientes. La vitamina D es un compuesto liposoluble, cuyos principales metabolitos precursores son: ergocalciferol (vitamina D₂) presente en plantas y hongos; y colecalciferol (vitamina D₃) presente en productos de origen animal. Estos dos compuestos no presentan actividad biológica y precisan de su transformación a calcidiol o calcifediol (25(OH)-D) y posteriormente a calcitriol (1,25(OH)-D) para adquirir sus características funcionales.

Un 80-90% de la vitamina D se origina a través de la de la exposición de la piel a radiación ultravioleta, por lo que la exposición solar es el mayor determinante de las

Un 80-90% de la vitamina D se origina a través de la de la exposición de la piel a radiación ultravioleta

concentraciones circulantes de 25(OH)-D. En el proceso de síntesis de la forma activa de vitamina D participan tanto el hígado, donde se obtiene el precursor 25(OH)-D, como el riñón, donde este compuesto se transforma en 1,25(OH)-D, la forma activa de la vitamina D. Tan sólo un 10-20% del contenido de vitamina D se obtiene a través de la ingesta⁴.

La función de la vitamina D se ejerce fundamentalmente a nivel musculoesquelético y se encuentra mediada por su interacción con el metabolismo del calcio, fósforo y la hormona paratiroidea (PTH). Las principales consecuencias en caso de deficiencia grave son el raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos. No obstante, a la vitamina D también se le atribuyen efectos a otros niveles.

Efectos extraóseos de la vitamina D

Ciertos estudios observacionales han hallado una asociación entre niveles bajos de vitamina D y diversas patologías extraóseas como enfermedades cardiovasculares, alteraciones del metabolismo lipídico y glucídico y neoplasias malignas, entre otros⁵⁻⁷. Sin embargo, la correlación entre dichas patologías y el déficit de vitamina D no se encuentra esclarecida a día de hoy. De hecho, se sugiere que el déficit de vitamina D podría constituir una consecuencia de dichas enfermedades más que un factor causante de las mismas^{8,9}.

En este sentido, varias revisiones sistemáticas y meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados no han demostrado que la suplementación de vitamina D proporcione beneficio clínico en la prevención ni en la modificación del curso clínico de dichas situaciones^{6,9,10}. Los ensayos clínicos aleatorizados identificados en la revisión del "Scientific Advisory Committee on Nutri-

tion" (SACN) del Reino Unido de 2016 obtuvieron que la suplementación de vitamina D no conllevaría una reducción significativa del riesgo de desarrollar cáncer². Del mismo modo, esta comisión consideró insuficiente la evidencia disponible acerca de su efecto sobre otros eventos clínicos no musculoesqueléticos como enfermedades cardiovasculares, hipertensión y mortalidad por cualquier causa, entre otros².

A esta información hay que añadir un ensayo clínico aleatorizado publicado en 2018 que analiza el papel de la suplementación de vitamina D en hombres de al menos 50 años y mujeres de al menos 55 años en EEUU. Se incluyó a un total de 25.871 sujetos y la mediana de seguimiento fue de 5,3 años. Se observó que la suplementación de colecalciferol a dosis de 2.000 UI/día junto con ácidos grasos omega-3 no redujo la incidencia de cáncer, eventos cardiovasculares mayores, mortalidad debida a cáncer, mortalidad debida a eventos cardiovasculares ni muerte por cualquier causa en comparación con placebo¹¹.

Por tanto, con la evidencia disponible hasta el momento, el cribado rutinario y suplementación de vitamina D con la finalidad de obtener beneficios extraóseos no se encuentran justificados, tal y como reflejan la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)¹², la "Endocrine Society"¹³ y el grupo de trabajo de servicios preventivos de EEUU¹⁴.

Por otro lado, recientemente se ha publicado una revisión sistemática en la que se analizó el efecto de la suplementación de vitamina D en la exacerbación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)¹⁵. Dicho trabajo concluyó que la suplementación de vitamina D no reduce de manera significativa la tasa de exacerbaciones moderadas o graves asociadas a EPOC [3 ensayos clínicos, n=469, razón de tasas ajustada=0,94 intervalo de confianza del 95% (IC95%) (0,78 a 1,13)], la proporción de sujetos con al menos una exacerbación, el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave ni la mortalidad. El análisis de subgrupos realizado mostró que la suplementación de vitamina D reduce de manera significativa la tasa de exacerbaciones moderadas o graves en los sujetos con concentraciones basales de 25(OH)-D inferiores a 10 ng/mL [3 ensayos clínicos, n=87, razón de tasas ajustada=0,55 IC95% (0,36 a 0,84)], pero no en el resto. Sin embargo, en nuestro entorno la existencia de concentraciones de 25(OH)-D inferiores a 10 ng/mL en población general sin factores de riesgo es infrecuente¹⁵.

Controversia en torno al criterio de "deficiencia" e "insuficiencia" de vitamina D

Generalmente, la exposición a vitamina D se determina a través de la monitorización de 25(OH)-D en vez de mediante el metabolito activo 1,25(OH)-D. Esto se debe a que 25(OH)-D es la forma circulante principal de la vita-

La suplementación de vitamina D no previene la aparición de enfermedades cardiovasculares, metabólicas ni cáncer, ni conlleva beneficio en mortalidad

mina D y, por tanto, el mejor indicador del estado corporal de la misma. Además, sus concentraciones son 1.000 veces superiores a las de 1,25(OH)-D y presenta una vida media más larga (2-3 semanas frente a 4 horas)^{7,13}.

El modo en el que se estableció el grado de exposición a vitamina D se encuentra rodeado de gran controversia. Las categorías de "deficiencia", "insuficiencia" y "suficiencia" se definieron en función de la repercusión que teóricamente tendría la concentración sérica de 25(OH)-D sobre la función ósea. Sin embargo, la funcionalidad ósea se determinó de manera indirecta a través de parámetros analíticos subrogados como la PTH y la absorción intestinal de calcio¹⁶. En los estudios llevados a cabo se analizaron los niveles de dichos parámetros atendiendo a la concentración de 25(OH)-D¹⁶. En base a ello, mediante criterios estadísticos y asumiendo que el requerimiento de vitamina D mantiene una distribución normal en la población, se establecieron los puntos de corte de 25(OH)-D indicativos de "deficiencia", "insuficiencia" y "suficiencia"^{16,17}. En concreto, el nivel de 25(OH)-D para una óptima salud ósea se definió como aquel que se relacionaba con la máxima absorción intestinal de calcio y al mismo tiempo con los niveles más bajos de PTH¹⁸. No obstante, esta asociación está sujeta a una incertidumbre significativa, ya que la concentración de PTH está condicionada por otros factores adicionales como la edad, la raza o la función renal, entre otros¹⁶. Por otro lado, hay que tener en cuenta que tanto la PTH como la absorción de calcio constituyen marcadores indirectos de la función ósea, la cual depende a su vez de otras variables.

A partir de dichos estudios se estableció el concepto de "deficiencia" como la concentración de 25(OH)-D por debajo de la cual la absorción de calcio sería insuficiente y existiría riesgo de presentar alteraciones en la mineralización ósea, pudiendo en última instancia propiciar el desarrollo de raquitismo en niños y de osteomalacia en adultos. El término "insuficiencia", que se presta a malinterpretación, hace referencia a la concentración de 25(OH)-D que cubriría los requerimientos de aproximadamente la mitad de la población. El concepto de "suficiencia" o exposición adecuada corresponde a la con-

centración de 25(OH)-D a partir de la cuál prácticamente la totalidad de la población presentaría una adecuada funcionalidad ósea. Concentraciones superiores a esta cifra no conllevarían un beneficio adicional en cuanto a funcionalidad ósea^{16,17}. Los límites 25(OH)-D que definen "deficiencia", "insuficiencia" y "suficiencia" varían según las diferentes sociedades científicas (tabla 1 y figura 1)^{13,16,19,20}.

La "Endocrine Society" establece un límite de "deficiencia" y "suficiencia" superior al que determina el IOM. Esta discrepancia tiene gran trascendencia en la práctica clínica, ya que el empleo de límites superiores supone un incremento de la prevalencia de personas en situación de "deficiencia" e "insuficiencia" de vitamina D¹⁶.

Una revisión llevada a cabo por profesionales del IOM y otros científicos concluyó que concentraciones de 25(OH)-D de 20 ng/mL cubrirían los requerimientos de la mayor parte de la población y que niveles superiores a esta cifra no ofrecerían un mayor beneficio, lo que desafiaría el concepto de "más es mejor". Además, indican que ha habido una sobrestimación de la prevalencia de "deficiencia" e "insuficiencia" de vitamina D en la población Norteamericana debido al empleo de un punto de corte de 25(OH)-D inapropiado (30 ng/mL) que excede de forma considerable los requerimientos de vitamina D²¹.

Como se ha comentado, los estudios a través de los cuales se establecieron los criterios de "deficiencia", "insuficiencia" y "suficiencia" de vitamina D en base al valor de 25(OH)-D no analizaron el impacto en variables clínicas de interés. Por ello, la validez de emplear la concentración de este compuesto como marcador de funcionalidad o situación clínica es muy cuestionable y existen dudas acerca del impacto clínico real de la "deficiencia" e "insuficiencia" de vitamina D¹⁶.

Concentraciones de calcidiol a partir de 20 ng/mL no requieren suplementación de vitamina D

Intereses en torno a la determinación y suplementación de vitamina D

Los conflictos de interés en torno a la vitamina D se ejemplifican en el endocrinólogo americano Michael F. Holick. Se trata de uno de los autores que cuenta con un mayor número de publicaciones sobre vitamina D y es el primer firmante de la guía sobre evaluación, tratamiento y prevención de deficiencia de vitamina D elaborada por la "Endocrine Society" en 2011¹³. Según un artículo reciente de "The New York Times", este investigador habría utilizado su posición prominente en la comunidad médica para promover prácticas que beneficiaban económicamente a empresas con intereses comerciales vinculados a la vitamina D²². En concreto, ha sido consultor de Quest Diagnostics, laboratorio que lleva a cabo determinaciones de vitamina D. Además, entre 2013 y 2017 recibió 163.000 dólares de la industria farmacéutica, en concreto de Sanofi-Aventis que comercializa suplementos de vitamina D, de Shire y Amgen que comercializan medicamentos para tratar alteraciones paratiroides y osteoporosis, y de Roche Diagnostics y Quidel Corporation que comercializan reactivos para la determinación

Tabla 1. Concentraciones de 25(OH)-D indicativas de "deficiencia", "insuficiencia" y "suficiencia" de vitamina D según el "Institute of Medicine" (IOM) y la "Endocrine Society":

	Institute of Medicine (IOM)	Endocrine Society
Riesgo de deficiencia	<12 ng/mL	<20 ng/mL
Riesgo de insuficiencia	12-19 ng/mL	21-29 ng/mL
Suficiencia	≥20 ng/mL	≥30 ng/mL

Conversión: 1 ng/mL 25(OH)-D equivale a 2,5 nmol/L 25(OH)-D.

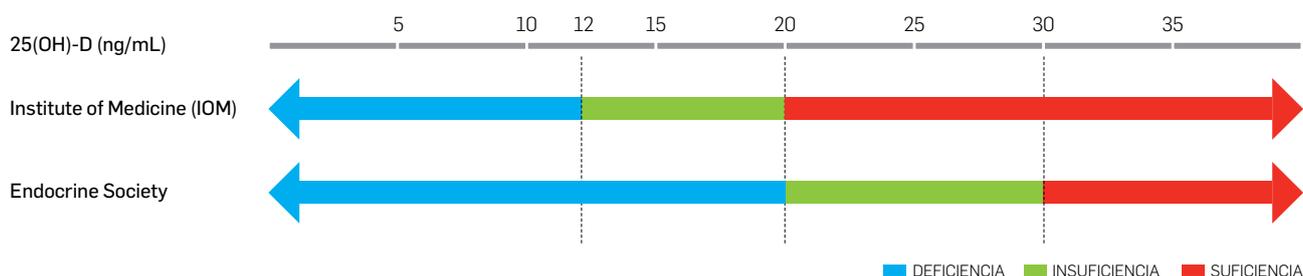


Figura 1. Concepto de "deficiencia", "insuficiencia" y "suficiencia" de vitamina D según el IOM y la "Endocrine Society".

de vitamina D, entre otros. También recibió dinero de "UV Foundation", fundación de empresas de cabinas de rayos ultravioleta, con el fin de realizar estudios de investigación. Sin embargo, aunque dicho investigador apunta a que este hecho no habría ejercido influencia sobre él, parece que habría promovido que la "Endocrine Society" adoptase un punto de corte de "deficiencia" y "suficiencia" de 25(OH)-D superior al establecido por la IOM y habría propiciado el desproporcionado aumento del número de determinaciones y suplementación de vitamina D ocurrido en EEUU. En concreto, el consumo de suplementos de vitamina D en EEUU ha aumentado 9 veces respecto a la década previa, junto con un aumento de un 547% en las determinaciones de vitamina D (10 millones de determinaciones de vitamina D en 2016 en pacientes de Medicare), con un coste aproximado de 365 millones de dólares²².

Evolución de las determinaciones y de la suplementación de vitamina D en Navarra

En la figura 2 se muestra la evolución del número de personas con derecho a prestación farmacéutica a través del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O) con prescripción de suplementos de vitamina D.

En los últimos años el número de personas con prescripción de suplementos de vitamina D en Navarra ha aumentado de manera significativa. Del total de personas en tratamiento con suplementos de vitamina D en el año 2018, un 84% corresponde a personas de al menos 18 años.

La evolución del número de determinaciones de 25(OH)-D en el SNS-O se muestra en la figura 3.

Limitaciones en la determinación de la concentración sérica de 25(OH)-D

La determinación de los niveles de 25(OH)-D se puede llevar a cabo a través de diferentes técnicas analíticas, como inmunoensayos automatizados, cromatografía líquida de alta resolución o cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas. A pesar de que esta última es el "gold standard" para la determinación de 25(OH)-D, el método empleado habitualmente es el inmunoensayo debido a que presenta una mayor eficiencia^{22,23}. No obstante, la sensibilidad y la especificidad varía entre los inmunoensayos desarrollados por los diferentes fabricantes²³. Además, las diferentes técnicas y laboratorios están sujetos a variabilidad en la precisión, lo que puede

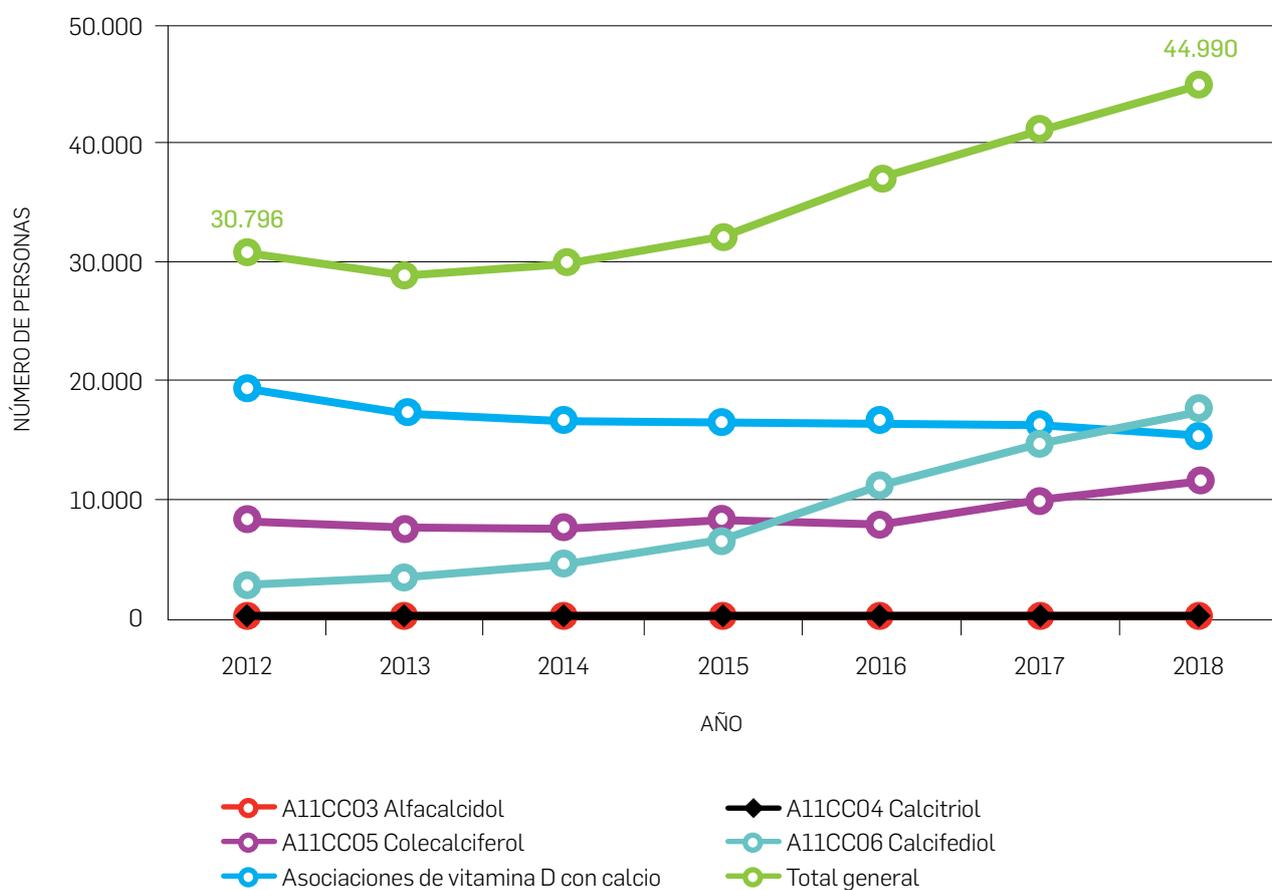


Figura 2. Evolución del número de personas con derecho a prestación farmacéutica a través del SNS-O con prescripción de suplementos de vitamina D. Información proporcionada por la Subdirección de Farmacia del SNS-O.

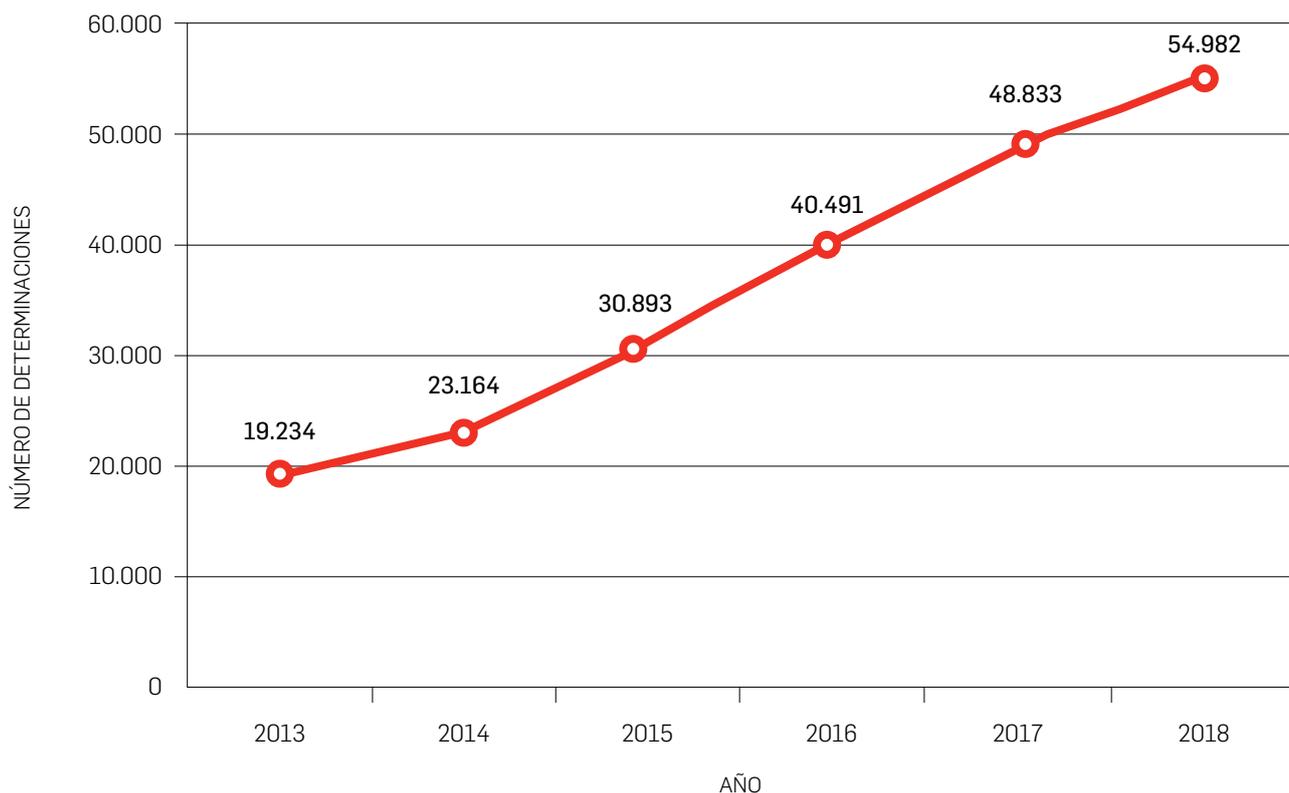


Figura 3. Evolución del número de determinaciones de 25(OH)-D en el SNS-O. Información proporcionada por el Servicio de Análisis Clínicos del SNS-O.

dar lugar a diferencias en el valor de concentración obtenido en función de la técnica empleada^{2,23}. El grupo "The Vitamin D External Quality Assurance Scheme" que lleva a cabo controles de calidad externos de vitamina D en un total de 700 laboratorios a nivel mundial, ha hallado una variabilidad en las concentraciones de hasta un 15-20% según el método empleado, pudiendo propiciar en muchos casos una clasificación errónea de los pacientes en cuanto a deficiencia de vitamina D^{2,24}. Esto constituye una limitación relevante para la comparabilidad y la correcta interpretación de los resultados de los estudios que han evaluado la correlación entre las concentraciones de vitamina D y los efectos clínicos. Además, tiene una repercusión clínica importante, ya que se emplea como base para tomar la decisión de realizar suplementación^{2,5}.

Correlación entre la ingesta de vitamina D y la concentración de 25(OH)-D

Los niveles séricos de 25(OH)-D no se encuentran relacionados de forma lineal con la cantidad de vitamina D suplementada, debido a la farmacocinética compleja de la vitamina D y a otras variables ambientales que pueden interferir en los niveles obtenidos²⁵. Por ello, el manejo y la suplementación de la vitamina D no deberían estar basados únicamente en la concentración de 25(OH)-D, que constituye un marcador subrogado asociado a una gran variabilidad e incertidumbre.

Existe variabilidad en las concentraciones de calcidiol en función de la técnica analítica empleada para su determinación

Prevalencia de déficit de vitamina D y grupos poblacionales en riesgo de déficit

La síntesis endógena de vitamina D a través de la exposición solar depende de múltiples factores como la época estacional, la latitud geográfica, la pigmentación de la piel, etc.¹⁶ Atendiendo al límite de 12 ng/mL establecido por el IOM, en torno a un 13% de los jóvenes y adultos europeos tendrían niveles medios de 25(OH)-D a lo largo del año correspondientes con "deficiencia", siendo esta prevalencia superior entre octubre-marzo (17,7%) e inferior entre abril-noviembre (8,3%). En cambio, según el límite de 20 ng/mL establecido por la "Endocrine Society", la prevalencia de déficit de vitamina D en Europa ascendería aproximadamente a un 40,4%, siendo esta

cifra superior en el norte de Europa respecto a Europa Central (92% frente a 57-64%)^{1,5}.

Por otro lado, la proporción de personas con concentraciones bajas de 25(OH)-D es superior en la población de edad avanzada. En un estudio llevado a cabo en España que incluía 239 personas mayores de 64 años no institucionalizadas, se obtuvo que un 70% presentaba niveles de 25(OH)-D entre 11-25 ng/mL y que un 17% presentaba niveles por debajo de 10 ng/mL²⁶. Por otro lado, un estudio español que incluía un total de 100 personas institucionalizadas con edades comprendidas entre 61 y 96 años detectó valores de 25(OH)-D inferiores a 25 ng/mL en un 87%²⁷. Aunque el dato de este último estudio pueda parecer a priori alarmante, únicamente 19 de los 87 sujetos (21,8%) con niveles de 25(OH)-D inferiores a 25 ng/mL presentaron hiperparatiroidismo secundario²⁷. Por otro lado, en estos estudios únicamente se analizó la relación entre los niveles de 25(OH)-D y la concentración de PTH. Sin embargo, no se analizó la repercusión de presentar concentraciones bajas de 25(OH)-D a nivel óseo a través de variables clínicas como la incidencia de fracturas^{26,27}. En este sentido, tal y como se ha comentado anteriormente, el riesgo de desarrollar alteraciones de la mineralización ósea estaría relacionado de forma general con concentraciones de 25(OH)-D inferiores a 12 ng/mL según el IOM¹⁶.

Aparte de la población de edad avanzada, diversas instituciones y sociedades científicas han identificado subgrupos poblacionales concretos en los que el cribado y/o la suplementación de vitamina D podrían estar indicados debido a que presentarían un mayor riesgo de deficiencia de dicho micronutriente. Éste sería el caso de personas con raquitismo, osteomalacia, osteoporosis, enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática, síndromes malabsortivos, hiperparatiroidismo, obesidad, mujeres embarazadas y pacientes en tratamiento con antiepilépticos y glucocorticoides, entre otros^{12,13}. No obstante, en la mayoría de los casos no se aporta una evidencia sólida que justifique la determinación y suplementación de vitamina D en cada uno de estos perfiles. Por tanto, con excepción de aquellas situaciones en las que la utilidad de la suplementación de vitamina D estaría establecida, como es el caso del raquitismo y la osteomalacia, resulta necesario analizar el papel de la vitamina D en el resto de poblaciones.

Evidencia atendiendo al perfil de pacientes

Se pretende determinar el beneficio de la monitorización y suplementación de vitamina D en cuanto a variables clínicas relevantes, como fracturas, eventos cardiovasculares y mortalidad, entre otros.

Población adulta asintomática sin factores de riesgo de deficiencia de vitamina D

Prácticamente la totalidad de la vitamina D se produce de manera fisiológica a través de la exposición de la piel a radiación ultravioleta. La exposición de la piel a dicha radiación se calcula mediante la "Dosis Eritematógena Mínima" (DEM), que corresponde a la cantidad de radiación ultravioleta que provoca un eritema mínimo en la piel (color ligeramente sonrosado). En términos generales, la exposición solar de una persona sana joven o de mediana edad a 1 DEM, produciría niveles de 25(OH)-D comparables a los obtenidos tras la ingesta de 10.000-25.000 UI de vitamina D₃. De ello se deduce que la exposición de la cara, brazos y manos a 1/6-1/3 DEM sería suficiente para producir la cantidad requerida de vitamina D. La exposición solar necesaria para alcanzar este objetivo varía dependiendo de factores externos como la latitud geográfica, la época estacional, la hora del día, la cantidad de ozono y la nubosidad, entre otros; y también de factores individuales como la pigmentación de la piel y la edad¹⁶. En este sentido, parece que la exposición solar de la cara, brazos y manos durante 10-15 minutos 2-3 veces por semana entre las 10:00h y las 15:00h en verano, primavera y otoño a 40 grados de latitud, que correspondería con la zona media de España, sería suficiente para satisfacer los requerimientos de vitamina D^{28,29}.

La evidencia disponible hasta la fecha no ha demostrado que la determinación de vitamina D conlleve beneficio clínico en población general que no presente síntomas ni factores de riesgo de deficiencia de la misma, como limitada exposición solar, edad avanzada, síndromes malabsortivos o hiperparatiroidismo, entre otros. El grupo de trabajo de servicios preventivos de EEUU concluyó que la evidencia actual era insuficiente para evaluar la relación beneficio-riesgo del cribado de déficit de vitamina D en adultos asintomáticos^{14,24}. Otras instituciones sanitarias y sociedades científicas como "Choosing Wisely", la "National Osteoporosis Society" del Reino Unido, la "Endocrine Society" y la SEEN, han ido más allá y coinciden en no recomendar el cribado de vitamina D en población general^{12,13,30,31}. Esto significa que, a día de hoy, el cribado y la suplementación de vitamina D en población general sin factores riesgo no parecen estar justificados.

Población de edad avanzada no institucionalizada

Se identificaron seis revisiones relevantes que analizaban el efecto de la suplementación de vitamina D en personas de edad avanzada no institucionalizadas. Los datos se muestran en la tabla 2³²⁻³⁷.

A los trabajos mencionados hay que sumar una revisión acerca de sobremedicalización llevada a cabo en 2018 que concluyó que la suplementación de vitamina D y calcio no aporta beneficio clínico en cuanto a fracturas óseas en personas de edad avanzada no institucionalizadas, por lo que se desaconseja su aporte en dicha población³⁸.

En la revisión sistemática realizada por Zhao et al. resulta llamativo que la administración anual de dosis altas de vitamina D estuvo asociada a un incremento del riesgo de fractura de cadera de un 41% [3 ensayos clínicos, riesgo relativo (RR)=1,41 IC95% (1,02 a 1,96)] frente a placebo o no tratamiento³⁴. De igual manera, en la revisión de Guirguis-Blake et al., el único ensayo clínico que evaluó el efecto de la administración de dosis altas anuales de colecalciferol (500.000 UI) frente a placebo obtuvo un incremento significativo del número de caídas [razón de tasas=1,16 IC95% (1,03 a 1,31)], del número de caídas con lesiones [razón de tasas=1,15 IC95%(1,02 a 1,29)] y del número de personas que experimentaron caídas [RR=1,08 IC95% (1,03 a 1,14)] con colecalciferol³⁶. En la revisión de Bolland et al. no se observaron diferencias en factura de cadera, fracturas totales y caídas al comparar la administración de dosis altas de vitamina D frente a la administración de dosis bajas³⁷.

En cuanto a resultados de seguridad, Kahwati et al. obtuvieron que la suplementación de vitamina D con calcio se asocia a un aumento de la incidencia de cálculos renales [3 ensayos clínicos, n=39.213, diferencia absoluta del riesgo (DAR) agregado= 0,33% IC95% (0,06% a 0,60%)]³⁵.

La evidencia disponible no ha demostrado que la suplementación de vitamina D sola o en combinación con calcio conlleve una reducción del riesgo de caídas, fracturas, mortalidad ni eventos cardiovasculares. Del mismo modo, la administración de dosis altas intermitentes de vitamina D no conllevó beneficio clínico.

Por tanto, a día de hoy la determinación de vitamina D y la suplementación rutinaria de la misma en población de edad avanzada no institucionalizada no estaría justificada. Esto coincide con la recomendación del grupo de servicios preventivos de EEUU³⁹. La "National Osteoporosis Society" del Reino Unido por su parte, también desaconseja la monitorización rutinaria de 25(OH)-D en personas de 65 años en adelante³¹.

Población de edad avanzada institucionalizada

Los estudios que se engloban en este apartado incluyen a personas que habitan en un ámbito residencial (residencias o apartamentos tutelados), es decir, fuera de su domicilio habitual, y a personas hospitalizadas de manera crónica. La evidencia disponible al respecto se resume en la tabla 3^{33,40}.

En la revisión de Cameron et al. se analizaron datos de seguridad, aunque los estudios incluidos aportaron muy poca información al respecto, siendo la evidencia de muy baja calidad. No aconteció ningún evento adverso grave con la suplementación de vitamina D en ninguno de ellos. El único estudio que analizó datos de seguridad con la asociación de vitamina D y calcio (vitamina D 3800 UI + calcio carbonato 1200 mg diarios) identificó 3 casos de hipercalcemia en el brazo de intervención⁴⁰.

La monitorización de vitamina D en población adulta asintomática no se encuentra justificada

La suplementación de vitamina D no proporciona beneficio clínico en población de edad avanzada no institucionalizada

En población de edad avanzada institucionalizada, el cribado de vitamina D podría estar justificado como intervención previa al planteamiento de la suplementación. En este sentido, únicamente concentraciones de 25(OH)-D por debajo del límite de deficiencia (12 ng/mL) tendrían repercusión en la mineralización ósea. En caso de considerarse necesario, debería valorarse la suplementación de vitamina D asociada a calcio.

Patología paratiroidea, renal y alteraciones del metabolismo del calcio y fósforo

Las concentraciones de vitamina D se encuentran relacionadas de manera estrecha con los niveles de calcio, fósforo y PTH. En este sentido, resulta de interés analizar el efecto de la suplementación de vitamina D en cuanto a variables relevantes en pacientes con alteraciones paratiroides, renales o del metabolismo fosfocálcico.

Patología paratiroidea

La concentración sérica de vitamina D se encuentra inversamente asociada a la PTH, por lo que se sugiere que la suplementación de vitamina D podría ayudar a reducir dicha hormona en pacientes con hiperparatiroidismo. Sin embargo, esta asociación se encuentra a su vez influenciada por otros factores como la edad, ingesta de calcio, inactividad física, función renal, etnia, estado de magnesio y proteína fijadora de vitamina D³¹.

La limitada información disponible en este sentido proviene de una revisión que incluye 9 estudios observacionales con un total de 547 sujetos y que analiza el efecto de la administración de vitamina D en pacientes

Tabla 2. Evidencia de la suplementación de vitamina D en población de edad avanzada no institucionalizada.

Autor, año	Población o subpoblación de interés	Niveles basales 25(OH)-D	Intervención y comparador	Variable	Resultados	Interpretación	
Gillespie et al. 2012 ³²	≥60 años no institucionalizada	Entre 10 y 72,6 ng/mL de media	Vitamina D+calcio vs. control/placebo	Tasa de caídas*	Razón de tasas=1,00 IC95% (0,90 a 1,11), I ² =69% (7 ensayos clínicos, n=9.324)	No beneficio	
				Riesgo de caídas**	RR=0,96 IC95% (0,89 a 1,03), I ² =58% (13 ensayos clínicos, n=26.747)		
				Fractura	RR=0,94 IC95% (0,82 a 1,09), I ² =49% (10 ensayos clínicos, n=27.070)		
Avenell et al. 2014 ³³	>65 años de media/mediana no institucionalizada	Entre 11 y 34 ng/mL de media	Vitamina D+calcio vs. control/placebo	Fractura de cadera	RR=0,91 IC95% (0,77 a 1,09), I ² =0% (7 ensayos clínicos, n=46.000)	No beneficio	
Zhao et al. 2017 ³⁴	>50 años no institucionalizada	Entre 11 y 30,8 ng/mL de media	Vitamina D+calcio vs. placebo/no tratamiento		Vitamina D sola	Vitamina D+calcio	No beneficio
				Fractura de cadera	RR=-1,21 IC95% (0,99 a 1,47), I ² =0% (9 ensayos clínicos, n=20.672) DAR=0,00 IC95% (-0,00 a 0,01)	RR=-1,09 IC95% (0,85 a 1,39), I ² =0% (7 ensayos clínicos, n=17.927) DAR=0,00 IC95% (-0,00 a 0,00)	
				Fractura vertebral	RR=0,97 IC95% (0,54 a 1,77), I ² =39% (4 ensayos clínicos, n=7.689)	RR=0,63 IC95% (0,29 a 1,40), I ² =0% (3 ensayos clínicos, n=6.140)	
				Fracturas totales	RR=-1,01 IC95% (0,87 a 1,17), I ² =20% (14 ensayos clínicos, n=13.106)	RR=0,90 IC95% (0,78 a 1,04), I ² =0% (8 ensayos clínicos, n=10.064)	
Kahwati et al. 2018 ³⁵	≥50 años no institucionalizada sin historia previa (o al menos no conocida) de deficiencia de vitamina D, osteoporosis ni fractura previa		Vitamina D+calcio vs. placebo	Fractura de cadera	DAR=-0,01 IC95% (-0,80% a 0,78%), I ² =0% (3 ensayos clínicos, n=5.496) RR=1,08 IC95% (0,79 a 1,48), I ² =0%	DAR=0,14 IC95% (-0,34% a 0,07%) (2 ensayos clínicos, n=36.727)	No beneficio
				Fracturas totales	DAR sin ajustar=-2,26% IC95% (-4,53% a 0,00%) (1 ensayo clínico, n=2.686) RR sin ajustar=0,80 IC95% (0,63 a 1,00)	DAR=-0,35% IC95% (-1,02% a 0,31%) (1 ensayo clínico, n=36.282)	Vit D: beneficio muy limitado, en el límite de la significación estadística. Vit D+calcio: no beneficio
				Mortalidad por cualquier causa	DAR=-0,74% (95% IC95% (-1,80% a 0,32%), I ² =19,6% (4 ensayos clínicos, n=10.599) RR=0,91 IC95% (0,82 a 1,01), I ² =0,0%	1 ensayo clínico (n=2.303): DAR=-0,19% IC95% (-0,90% a 0,52%) RR=0,77 IC95% (0,29 a 2,07) 1 ensayo (n=36.282): DAR=-0,36% IC95% (-0,78% a 0,05%) Razón de tasas=0,91 IC95% (0,83 a 1,01)	No beneficio
				Enfermedad cardiovascular	No diferencias estadísticamente significativas (3 ensayos clínicos, n=8.021)	No diferencias estadísticamente significativas (1 ensayo clínico, n=36.282)	
Guirguis-Blake et al. 2018 ³⁶	≥65 años no institucionalizada	Entre 18 y 32 ng/mL de media	Vitamina D vs. placebo	Tasa de caídas*	Razón de tasas=0,97 IC95% (0,79 a 1,20), I ² =75,8% (5 ensayos clínicos, n=3.529)	No beneficio	
				Riesgo de caídas**	RR=0,97 IC95% (0,88 a 1,08), I ² =60,3% (6 ensayos clínicos, n=6.519)		
				Mortalidad	RR=1,08 IC95% (0,83 a 1,40), I ² =0% (6 ensayos clínicos, n=7.084)		
Bolland et al. 2018 ³⁷	Mayoría ≥65 años no institucionalizados	6% <10 ng/mL; 57% <20 ng/mL; 99% <30 ng/mL	Vitamina D vs. placebo/ no tratamiento	Fracturas de cadera	RR=1,11 IC95% (0,97 a 1,26), I ² =0% (20 ensayos clínicos, n=36.655)	No beneficio	
				Fracturas totales	RR=1,00 IC95% (0,93 a 1,07), I ² =5% (36 ensayos clínicos, n=44.790)		
				Caída	RR=0,97 IC95% (0,93 a 1,02), I ² =41% (37 ensayos clínicos, n=34.144)		

IC95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo; DAR: diferencia absoluta del riesgo.

(*) Número de caídas por persona-tiempo.

(**) Número de personas con al menos una caída.

Tabla 3. Evidencia de la suplementación de vitamina D en población de edad avanzada institucionalizada.

Autor, año	Población o subpoblación de interés	Niveles basales 25(OH)-D	Intervención y comparador	Variable	Resultados	Interpretación	
Avenell et al. 2014 (33)	Edad avanzada institucionalizada (Chapuy 1992: ≥69 años, Chapuy 2002: 85 años de media)	Entre 8,5 y 16 ng/mL de media.	Vitamina D+calcio vs. placebo	Fractura de cadera	RR=0,75 IC95% (0,62 a 0,92) RAR=0,03 IC95% (0,01 a 0,05) (2 ensayos clínicos, n=3.853)	Diferencias estadísticamente significativas sí, en valores absolutos beneficio limitado	
Cameron et al. 2018 (40)	≥65 años institucionalizados u hospitalizados	En torno a un 90% <24 ng/mL. De media en torno a 19-20 ng/mL.	Vitamina D+calcio vs. placebo+calcio, calcio sólo o no tratamiento	Tasa de caídas*	Razón de tasas=0,72 IC95% (0,55 a 0,95), I ² =62% (4 ensayos clínicos, n=4.512)	Sí beneficio	
				Riesgo de caída **	RR=0,92 IC95% (0,76 a 1,12), I ² =42% (4 ensayos clínicos, n=4.512)	RR=1,03 IC95% (0,90 a 1,18), I ² =no aplica (1 ensayo clínico, n=583)	No beneficio
				Riesgo de fracturas relacionadas con caídas	RR=1,09 IC95% (0,58 a 2,03), I ² =63% (3 ensayos clínicos, n=4.464)	RR=0,62 IC95% (0,36 a 1,07), I ² =no aplica (1 ensayo clínico, n=583)	

IC95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo; RAR: reducción absoluta del riesgo

(*) Número de caídas por persona-tiempo

(**) Número de personas con al menos una caída.

con hiperparatiroidismo primario leve y déficit de vitamina D coexistente. La suplementación de vitamina D conllevó un incremento significativo de la concentración de 25(OH)-D, pero no produjo un cambio significativo en la PTH⁴¹. Por otro lado, la evidencia acerca del impacto de la suplementación de vitamina D en variables clínicas de interés en pacientes con hiperparatiroidismo es escasa. No obstante, la guía "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) establece que la suplementación de vitamina D estaría justificada en personas con enfermedad renal crónica que presenten hiperparatiroidismo secundario grave o progresivo⁴².

En situaciones de hiperparatiroidismo, la monitorización de vitamina D estaría justificada por razones diagnósticas, para determinar si se trata de un hiperparatiroidismo primario o secundario. La suplementación rutinaria en estos pacientes no estaría justificada, debido a que no se dispone de evidencia acerca de su efecto en variables clínicas, aunque podría estar indicada en personas con enfermedad renal crónica que presenten hiperparatiroidismo grave o progresivo.

El hipoparatiroidismo se asocia a hipocalcemia, por lo que el manejo convencional se centra en la administración de calcio y vitamina D. La vitamina D estimula la absorción intestinal de calcio, aunque para ello se requiere su conversión a la forma activa a través de la PTH. Por tanto, en situaciones de hipoparatiroidismo resulta necesario administrarla en su forma activa (calcitriol)⁴³. En general, en casos de hipoparatiroidismo, la determinación de vitamina D podría estar justificada para descartar la existencia de niveles inadecuados de vitamina D.

Patología renal

Una revisión publicada en 2013 analizó el efecto de la vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica no sometidos a diálisis. Se incluyeron 18 ensayos clínicos, la mayoría de ellos de moderada calidad. Se obtuvo que la vitamina D redujo el riesgo de proteinuria [n=685, RR 2,00 IC95% (1,42 a 2,81), I²=39,9%] en comparación con placebo o no tratamiento. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a cambio en la tasa de filtración glomerular, inicio de diálisis ni mortalidad. El tratamiento con vitamina D aumentó el riesgo de hipercalcemia [n=1.378, RR 4,78 IC95% (2,20 a 10,37), I²=0%]⁴⁴.

Otra revisión de 2015 que incluía pacientes con enfermedad renal crónica en prediálisis obtuvo que los análogos de vitamina D activa (calcitriol y paricalcitol) conllevaron reducción de eventos cardiovasculares en comparación con el grupo control [n=715, RR 0,27 IC95% (0,13 a 0,59), I²=0%]. No obstante, como en el caso anterior, se observó un aumento del riesgo de hipercalcemia con paricalcitol [n=718, RR 7,85 IC95% (2,92 a 21,10), I²=0%]⁴⁵.

Se dispone de otra revisión más reciente que incluye 17 ensayos clínicos con un total de 1.819 pacientes con enfermedad renal crónica. Concluyó que la administración de vitamina D no redujo de manera significativa la mortalidad por cualquier causa ni la mortalidad cardiovascular frente a la no administración de la misma⁴⁶. A este trabajo se le suma un ensayo clínico aleatorizado y abierto publicado en 2018 con 976 pacientes en hemodiálisis sin hiperparatiroidismo secundario. En dicho estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a eventos cardiovasculares ni mortalidad por cualquier causa en los sujetos tratados con alfacalcidol frente a los que no recibieron dicho tratamiento⁴⁷.

La guía KDIGO sobre la alteración mineral y ósea en pacientes con enfermedad renal crónica publicada en 2017 no recomienda el uso rutinario de calcitriol y sus análogos en pacientes con enfermedad renal crónica estadio de G3a a G5 (filtrado glomerular de 59 mL/min/1,73 m² o inferior) que no se encuentran en diálisis. Se establece que la administración de calcitriol y análogos de vitamina D debe restringirse a personas con enfermedad renal crónica sin diálisis que presenten hiperparatiroidismo secundario grave y progresivo, ya que su administración en situaciones de elevación moderada de PTH no conlleva beneficio clínico. En el caso de pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 (filtrado glomerular inferior a 15 mL/min/1,73 m²) en diálisis que requieran manejo para reducir la PTH, se sugiere el empleo de calcimiméticos, calcitriol, análogos de vitamina D o combinaciones de los mismos^{42,48}.

En general, en personas con alteración de la función renal, la administración de vitamina D no conlleva beneficio en cuanto a mortalidad total ni mortalidad de causa cardiovascular y aumentaría el riesgo de hipercalcemia. En cuanto a eventos cardiovasculares, los resultados son dispares. Por tanto, la determinación y suplementación de vitamina D a todas las personas con enfermedad renal crónica no parece justificada. En todo caso, la determinación y suplementación de vitamina D podría estar justificada en personas con insuficiencia renal crónica que presenten hiperparatiroidismo grave o progresivo.

Alteraciones del metabolismo fosfocálcico

El déficit de vitamina D se acompaña habitualmente de niveles normales de calcio y fósforo⁴⁹. Esto explica que la suplementación de vitamina D se asocie con un riesgo de hiperfosfatemia e hipercalcemia, mayoritariamente en pacientes con insuficiencia renal no sometidos a diálisis y tras la administración de dosis elevadas de vitamina D (>50.000 UI/día de colecalciferol)^{50,51}. Por tanto, ante situaciones de elevación de fósforo y calcio en pacientes tratados con suplementos de vitamina D, especialmente si existe insuficiencia renal asociada, la monitorización de vitamina D estaría justificada para descartar la presencia

de niveles elevados de la misma, que de confirmarse llevaría a la suspensión de la suplementación.

En relación a la prevención de hipocalcemia tras tiroidectomía, una revisión de 2013 obtuvo que la suplementación de vitamina D asociada a calcio prevendría la hipocalcemia sintomática frente a la no suplementación [5 ensayos clínicos, $n=1.084$, Odds ratio=0,37 IC95% (0,26 a 0,52), $I^2=56,4\%$], si bien la heterogeneidad obtenida plantea dudas al respecto. Además, únicamente se identificó un estudio que analizaba la suplementación de vitamina D sola (calcitriol) frente a la no suplementación. Se trata de un estudio con menos de 50 pacientes que no permite extraer conclusiones al respecto⁵². En una revisión posterior⁵³ se identificó otro ensayo clínico que analizaba el papel de la vitamina D (alfacalcidol) en la prevención de hipocalcemia tras tiroidectomía⁵⁴. Incluyó un total de 219 sujetos y obtuvo que la suplementación de vitamina D conllevaba una menor incidencia de hipocalcemia sintomática (11% vs. 22%, $p=0,02$), aunque no se observaron diferencias en el número de pacientes con hipocalcemia postoperatoria. Del mismo modo, a las 5 semanas tras la intervención quirúrgica, ambos grupos presentaban niveles similares de calcio y vitamina D⁵⁴.

De manera general, la determinación de vitamina D estaría justificada en pacientes con hipofosfatemia e hipocalcemia, para descartar un déficit de vitamina D, que en caso de confirmarse, requeriría suplementación de la misma. No obstante, se desconoce el efecto en las variables consideradas de primera magnitud.

Síndromes malabsortivos

Dentro del concepto de "síndrome de malabsorción" se engloban trastornos como la enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, fibrosis quística y cirugía de estómago e intestino delgado^{25,55}. Según un metanálisis de estudios observacionales, los pacientes con enfermedad de Crohn tendrían concentraciones séricas de vitamina D inferiores a los individuos sin dicha condición y hallaron una relación inversa entre la concentración de 25(OH)-D y la gravedad de dicha patología⁵⁶.

En cuanto a la suplementación de vitamina D, se dispone de pequeños estudios de calidad limitada llevados a cabo en pacientes celíacos, en pacientes sometidos a cirugía bariátrica y en fibrosis quística. Dichos estudios analizan el efecto de la suplementación en la densidad mineral ósea, pero no evalúan variables clínicas de interés⁵⁷⁻⁵⁹. Una revisión sistemática Cochrane identificó 6 ensayos clínicos aleatorizados o cuasi-aleatorizados ($n=239$) que comparaban el efecto de la suplementación de vitamina D frente a placebo en pacientes con fibrosis quística. La muestra analizada fue muy limitada y la suplementación no conllevó beneficio clínico. Ninguno de los estudios incluidos en la revisión analizó su efecto en la incidencia

de fracturas óseas. No se identificaron eventos adversos en ninguno de los estudios⁶⁰.

La "Endocrine Society" recomienda una ingesta superior de vitamina D en personas con síndromes malabsortivos¹³. En base a la limitación fisiológica para la absorción de vitamina D que presentan estos pacientes, el cribado y en su caso la suplementación de vitamina D podría estar justificado. No obstante, la evidencia disponible hasta la fecha no permite concluir que ello mejore de forma significativa los resultados clínicos.

Embarazo y lactancia

Los niveles de vitamina D del feto y el neonato dependen del estado de vitamina D materno. En este sentido, el "National Institute for Health and Care Excellence" (NICE) recomienda la suplementación de vitamina D a todas las mujeres durante el embarazo⁶¹. Sin embargo, señalan que la suplementación podría estar más justificada en aquellas con riesgo de deficiencia y que se dispone de poca evidencia acerca de su beneficio en mujeres embarazadas con bajo riesgo de deficiencia⁶¹. Sin embargo, esta recomendación contrasta con las de otras instituciones como el IOM, la "Endocrine Society", el SACN y la "European Food and Safety Authority" (EFSA), las cuáles establecen las mismas recomendaciones dietéticas de vitamina D para las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia que para las mujeres sin dichas condiciones^{2,13,16,62}.

Una revisión Cochrane publicada en 2016 analizó el efecto de la suplementación de vitamina D frente a placebo o no suplementación en mujeres gestantes, excluyendo a aquellas que presentaban situaciones condicionantes, como diabetes gestacional. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de preeclampsia [2 ensayos clínicos, 219 mujeres, RR=0,52 IC95% (0,25 a 1,05), $I^2=0\%$, baja calidad] ni en el riesgo de diabetes gestacional [2 ensayos clínicos, 219 mujeres, RR=0,43 IC95% (0,05 a 3,45), $I^2=0\%$, muy baja calidad]. En lo que respecta a los resultados en el neonato, la suplementación de vitamina D durante el embarazo se asoció a un menor riesgo de nacimiento pretérmino [3 ensayos clínicos, 477 mujeres, R= 0,36 IC95% (0,14 a 0,93), $I^2=10\%$, calidad moderada] y de presentar peso inferior a 2.500 g al nacer [3 ensayos clínicos, 493 mujeres, RR=0,40 IC95% (0,24 a 0,67), $I^2=4\%$, calidad moderada] frente a la no intervención/placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de cesáreas ni en el riesgo de muerte fetal o neonatal⁶³.

En otra revisión publicada en 2018 la suplementación de vitamina D en la mujer gestante estuvo asociada a un menor riesgo de que el feto presentase un peso inferior al percentil 10 de la edad gestacional correspondiente [6 ensayos clínicos, $n=898$, RR=0,72 IC95% (0,52 a 0,99), DAR=-5,60% IC95% (-0,86% a -10,34%)]. Sin embargo,

no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad fetal o neonatal, alteraciones congénitas, edad gestacional, bajo peso al nacer ni en el nacimiento pretérmino. Paradójicamente, mientras que la suplementación de vitamina D a dosis de 2.000 IU/día o inferiores se asoció a una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad fetal o neonatal [RR=0,35 IC95% (0,15 a 0,80)], no se obtuvieron diferencias significativas con dosis superiores a 2.000 IU/día [RR=0,95 IC95% (0,59 a 1,54)]⁶⁴.

En general, la suplementación de vitamina D durante el embarazo no ha demostrado beneficio en los resultados maternos. En cuanto a los resultados en el recién nacido, se observan inconsistencias en cuanto al nacimiento pretérmino y el peso al nacer del neonato. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en mortalidad fetal y neonatal ni en la edad gestacional.

Seguridad con la suplementación de vitamina D

La síntesis endógena de vitamina D se encuentra regulada de manera fisiológica, por lo que la exposición solar prolongada no conlleva un exceso de producción de la misma³¹. En cuanto a la suplementación exógena de vitamina D, está no se relaciona habitualmente con problemas de seguridad cuando se mantiene la pauta posológica establecida para cada presentación. No obstante, la administración de dosis elevadas de vitamina D o en asociación con calcio podría aumentar el riesgo de presentar efectos adversos³¹. Del mismo modo, determinadas situaciones clínicas podrían predisponer a un mayor riesgo de problemas de seguridad, como es el caso de personas con deterioro de la función renal, hiperparatiroidismo normocalcémico, enfermedades granulomatosas como sarcoidosis y tuberculosis o alteraciones genéticas como hipercalcemia idiopática infantil².

El efecto adverso más frecuente asociado a la suplementación de vitamina D es la hipercalcemia. La elevación plasmática de calcio podría potencialmente ocasionar calcificación de tejidos blandos, con el consiguiente deterioro de la función renal y cardiovascular. Además, podría conducir a una situación de hipercalciuria, que si se prolonga constituiría un factor de riesgo para el desarrollo de cálculos renales^{2,31}.

Una revisión sistemática analizó la evidencia disponible hasta 2015 acerca del riesgo de hipercalcemia, hipercalciuria y cálculos renales tras la suplementación de vitamina D durante al menos 24 semanas. Se identificaron 48 ensayos clínicos con un total de 19.833 adultos (incluyendo hospitalizados, ambulatorios, institucionalizados, no institucionalizados y adultos sanos). Se observó un incremento del riesgo de hipercalcemia [37 ensayos clínicos, RR=1,54 IC95% (1,09 a 2,18)] e hipercalciuria [14 ensayos clínicos, RR=1,64 IC95% (1,06 a 2,53)] con la suplementación de vitamina D frente a placebo. Sin

La ingesta de vitamina D recomendada para las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia es la misma que para las mujeres sin dicha condición

Los pacientes con insuficiencia renal o hiperparatiroidismo normocalcémico entre otros, presentan un riesgo incrementado de sufrir efectos adversos con la suplementación de vitamina D

embargo, no se observó un aumento significativo del riesgo de cálculos renales [9 ensayos clínicos, RR=0,66 IC95% (0,41 a 1,09)]. Por otro lado, no se obtuvieron diferencias en estas variables en función de los niveles de 25(OH)-D basales, dosis de vitamina D, duración de la suplementación ni en función de administración conjunta con calcio⁶⁵.

Otra revisión posterior más amplia publicada por los mismos autores analizó el riesgo de eventos adversos no relacionados con calcio y las discontinuaciones tras la suplementación de vitamina D durante al menos 24 semanas en pacientes adultos del mismo perfil. Se hallaron 128 ensayos clínicos, con un total de 52.297 sujetos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos en comparación con placebo o control. La suplementación de vitamina D no conllevó más discontinuaciones de tratamiento⁶⁶.

Posteriormente, los mismos autores analizaron información disponible hasta 2018 en relación al riesgo de eventos adversos de cualquier tipo tras la administración de vitamina D₂ o D₃ a dosis de 2.800 UI/día o superiores durante al menos 1 año. La suplementación de vitamina D no incrementó de manera significativa el riesgo de eventos adversos totales (10 ensayos clínicos, n=1.731), cálculos renales (5 ensayos clínicos, n=1.336), hipercal-

cemia (10 ensayos clínicos, n=2.598) ni hipercalcemia (3 ensayos clínicos, n=276) frente a placebo⁶⁷.

En cuanto a la seguridad de la administración de suplementos de vitamina D durante el embarazo y la lactancia, las recomendaciones recogidas en las fichas técnicas se muestran en la tabla 4⁶⁸.

En general, se recomienda no administrar alfacalcidol, calcifediol, calcitriol y colecalciferol durante el embarazo y la lactancia o emplearlos únicamente en caso de que el posible beneficio justifique el riesgo potencial para el feto

o el recién nacido. En cualquier caso, la presentación de calcifediol 3 mg ampolla para solución oral se encuentra contraindicada durante el embarazo y la lactancia. La administración de dichos compuestos a dosis altas durante el embarazo puede producir hipercalcemia en la madre, que a su vez podría dar lugar a un síndrome de estenosis aórtica supraauricular, retinopatía y a retraso físico y mental en el feto y el neonato. Además, se excretan en la leche materna, por lo que la exposición materna a dosis altas de los mismos puede conllevar concentraciones elevadas en la leche y causar hipercalcemia en el lactante⁶⁸.

Tabla 4. Recomendaciones sobre la administración de vitamina D durante el embarazo y la lactancia.

Principio activo	Presentación	Embarazo	Lactancia
Alfacalcidol	Alfacalcidol 0,25 y 0,5 mg cápsulas Alfacalcidol 2 mcg/mL gotas orales Alfacalcidol 1 mcg y 2 mcg solución inyectable	No debe utilizarse a no ser que sea claramente necesario.	Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no iniciar el tratamiento con alfacalcidol tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. En los niños lactantes de madres tratadas con alfacalcidol, debe monitorizarse estrechamente la hipercalcemia.
	Calcifediol 0,266 mg cápsulas, 0,266 mg solución oral, 0,1 mg/mL gotas orales	Como medida de precaución, se debe evitar su administración durante el embarazo, a menos que se considere necesario, si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.	No se debe utilizar
	Calcifediol 3 mg ampolla para solución oral	Contraindicado	
Calcitriol	Calcitriol 1 mcg/mL solución inyectable	Se podría administrar sólo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto ó recién nacido.	
	Calcitriol 0,25 mcg y 0,5 mcg cápsulas	Sólo debe administrarse si los beneficios esperados superan a los posibles riesgos para el feto.	La lactancia materna durante el tratamiento con calcitriol exige la vigilancia de las concentraciones séricas de calcio en la madre y el niño.
Colecalciferol	Colecalciferol 25.000, 50.000 y 100.000 ampolla para solución oral	No se recomienda utilizar durante el embarazo. Durante el embarazo, la dosis diaria no debe ser superior a 600 UI de vitamina D.	Podría prescribirse si fuera necesario.
	Colecalciferol 10.000 y 25.000 UI/mL gotas orales	La ingesta diaria recomendada en mujeres embarazadas es de 400 UI, sin embargo, en caso de mujeres con deficiencia en vitamina D, se puede administrar una dosis mayor (hasta 2000 UI/día). Las mujeres embarazadas deberían seguir el consejo de su médico, ya que los requerimientos pueden variar en función de la gravedad de su enfermedad y de su respuesta al tratamiento.	
	Colecalciferol 800 UI comprimidos	Podría ser utilizado durante el embarazo sólo en caso de déficit de vitamina D. La ingesta diaria no deberá superar las 600 UI de vitamina D.	Se puede utilizar durante la lactancia.

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado una Nota Informativa motivada por las notificaciones recibidas acerca de casos graves de hipercalcemia debido a sobredosificación de vitamina D en adultos y en pediatría, en la que se incide en la importancia de seleccionar la presentación adecuada a cada situación y en garantizar que el paciente comprende

y sigue la pauta de administración establecida, con el fin de evitar errores de medicación⁶⁹.

En la tabla 5 se resumen las recomendaciones de monitorización y suplementación de vitamina D en los diferentes grupos poblacionales atendiendo a la evidencia revisada.

Tabla 5. Recomendaciones de monitorización y suplementación de vitamina D en los diferentes grupos poblacionales.

Grupo poblacional	Monitorización de 25(OH)-D justificada	Suplementación de vitamina D justificada
Población general asintomática sin factores de riesgo	NO	NO
Edad avanzada no institucionalizados	NO	NO
Edad avanzada institucionalizados	SÍ (como intervención previa al planteamiento de la suplementación)	Únicamente en caso de confirmarse deficiencia. Preferiblemente asociada a calcio.
Patología paratiroidea	SÍ	En pacientes con enfermedad renal crónica con hiperparatiroidismo grave o progresivo. En hipoparatiroidismo (administrar calcitriol).
Patología renal	Únicamente en caso de enfermedad renal crónica con hiperparatiroidismo grave o progresivo.	Únicamente en caso de enfermedad renal crónica con hiperparatiroidismo grave o progresivo.
Alteraciones del metabolismo fosfocálcico	SÍ	Únicamente en caso de confirmarse deficiencia de vitamina D.
Síndromes malabsortivos	SÍ	SÍ
Embarazo y lactancia	Únicamente si existen factores de riesgo adicionales de deficiencia de vitamina D.	Evitar a menos que el posible beneficio justifique el riesgo potencial.

Conclusiones

No debería monitorizarse la vitamina D en población general. La determinación de 25(OH)-D estaría justificada en población de edad avanzada institucionalizada y en personas con alteraciones paratiroides, del metabolismo fosfocálcico y con síndromes malabsortivos. En el caso de personas con alteración de la función renal, la determinación debería restringirse a aquellas en las que concurra hiperparatiroidismo grave o progresivo. No se debería realizar monitorización en personas de edad avanzada no institucionalizadas.

La suplementación de vitamina D no previene la aparición de enfermedades cardiovasculares, metabólicas o cáncer ni conlleva beneficio en mortalidad. Dicha práctica no se encuentra justificada en la población asintomática sin factores de riesgo de deficiencia. La población de edad avanzada no institucionalizada no obtendría beneficio clínico con la suplementación. En el caso concreto de personas de edad avanzada institucionalizadas, únicamente se justificaría la suplementación de vitamina D en caso de confirmarse déficit de la misma, en cuyo caso debería ir acompañada de calcio. La suplementación podría estar indicada en pacientes con enfermedad renal crónica que presenten hiperparatiroidismo grave o progresivo y en hipo

paratiroidismo. En situaciones de hipocalcemia e hipofosfatemia, únicamente se debería administrar vitamina D en caso de detectarse la existencia de déficit de la misma. El aporte de vitamina D podría estar justificado en situaciones de malabsorción, aunque no se dispone de evidencia que demuestre beneficio en resultados clínicos de interés.

Las mujeres embarazadas sin otros factores de riesgo tienen el mismo requerimiento de vitamina D que las mujeres no embarazadas. Existe incertidumbre acerca del papel de la suplementación de vitamina D en esta situación y en relación a la seguridad con la administración. En general se recomienda evitar su administración a menos que el beneficio supere los potenciales riesgos.

La suplementación de vitamina D a las dosis establecidas en ficha técnica no ocasiona generalmente problemas de seguridad, sin embargo determinadas situaciones podrían predisponer a un mayor riesgo de efectos adversos, como es el caso de personas con deterioro de la función renal o hiperparatiroidismo normocalcémico, entre otros. El efecto adverso más común es la hipercalcemia, que puede contribuir a un deterioro de la función renal y cardiovascular.

Bibliografía

1. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103(4): 1033–44.
2. Vitamin D and Health. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN); 2016.
3. Gregson CL, Hardcastle SA, Cooper C, Tobias JH. Friend or foe: high bone mineral density on routine bone density scanning, a review of causes and management. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(6):968-85.
4. Busturia MA. Vitamina D: visión desde el laboratorio. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3 (Supl).
5. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(7): 720–55.
6. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiriksdottir G, Gaksch M, Grübler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One* 2017;12(7):e0180512.
7. Glendenning P, Inderjeeth CA. Vitamin D: methods of 25 hydroxyvitamin D analysis, targeting at risk populations and selecting thresholds of treatment. *Clin Biochem* 2012;45(12):901-6.
8. Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, et al. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(10). pii: E2241.
9. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):986-1004.
10. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(4):307-20.
11. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2018.
12. Varsavsky M, Rozas P, Becerra A, Luque I, Quesada JM, Ávila V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017.
13. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
14. LeFevre ML, LeFevre NM. Vitamin D. Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician* 2018;97(4):254-60.
15. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019. pii: thoraxjnl-2018-212092.
16. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. IOM (Institute of Medicine). Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
17. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency-Is There Really a Pandemic?. *N Engl J Med* 2016;375(19):1817-20.
18. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;1:53-64.
19. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
20. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1430(1):44-79.
21. 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(1):53-8.
22. Szabo L. Vitamin D, the Sunshine Supplement, Has Shadowy Money Behind It. *The New York Times*, 18 August, 2018.
23. Cheng L. The Convergence of Two Epidemics: Vitamin D Deficiency in Obese School-aged Children. *J Pediatr Nurs* 2018;38:20-6.
24. LeFevre ML. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2015;162:133-140.
25. Guideline for vitamin D testing and supplementation in adults. Toward Optimized Practice (TOP) working Group for Vitamin D. Edmonton, AB: Toward Optimized Practice; 2014.
26. Vaqueiro M, Baré ML, Anton E, Andreu E, Gimeno C; D'AVIS Group. Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años. *Med Clin (Barc)* 2006;127(17):648-50.
27. Larrosa M, Gratacòs J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roqué M. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin (Barc)* 2001;117(16):611-4.
28. Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, Garcia-Algar O. Vitamin D: pathophysiology and clinical applicability in paediatrics. *An Pediatr (Barc)* 2012;77(4):279.e1-279.e10.
29. Nutri-Facts. Vitamina D, calciferol. Fuentes.
30. Twenty-Five Things Physicians and Patients Should Question. Choosing Wisely. American Society for Clinical Pathology.
31. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. National Osteoporosis Society; 2018.
32. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD007146.
33. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD000227.

34. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2017;318(24):2466-82.
35. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319(15):1600-12.
36. Guirguis-Blake JM, Michael YL, Perdue LA, Coppola EL, Beil TL. Interventions to Prevent Falls in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319(16):1705-16.
37. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(11):847-58.
38. Morgan DJ, Dhruva SS, Coon ER, Wright SM, Korenstein D. 2018 Update on Medical Overuse. *JAMA Intern Med* 2018.
39. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. (US Preventive Services Task Force). Interventions to Prevent Falls in Community-Dwelling Older Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;319(16):1696-704.
40. Cameron ID, Dyer SM, Panagoda CE, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;(9):CD005465.
41. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS, Vethakkan SR. Effect of Vitamin D replacement in Primary Hyperparathyroidism with concurrent Vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Endocrinol* 2017.
42. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92(1):26-36.
43. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2313-24.
44. Xu L, Wan X, Huang Z, Zeng F, Wei G, Fang D, et al. Impact of vitamin D on chronic kidney diseases in non-dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(4):e61387.
45. Li XH, Feng L, Yang ZH, Liao YH. Effect of active vitamin D on cardiovascular outcomes in predialysis chronic kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2015;20(10):706-714.
46. Lu RJ, Zhu SM, Tang FL, Zhu XS, Fan ZD, Wang GL, et al. Effects of vitamin D or its analogues on the mortality of patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2017;71(6):683-693.
47. J-DAVID Investigators. Effect of Oral Alfacalcidol on Clinical Outcomes in Patients Without Secondary Hyperparathyroidism Receiving Maintenance Hemodialysis: The J-DAVID Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320(22):2325-2334.
48. CKD-MBD Update Work Group. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2012;2(5):337-414.
49. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010;85(8):752-7; quiz 757-8.
50. Glendenning P, Inderjeeth CA. Controversy and consensus regarding vitamin D: Recent methodological changes and the risks and benefits of vitamin D supplementation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016;53(1):13-28.
51. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035.
52. Alhefdhi A, Mazeh H, Chen H. Role of postoperative vitamin D and/or calcium routine supplementation in preventing hypocalcemia after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2013;18(5):533-42.
53. Grzegory A, Pomorski L. Perioperative calcium and vitamin D supplementation in patients undergoing thyroidectomy - literature review. *Pol Przegl Chir* 2018;90(4):46-50.
54. Genser L, Trésallet C, Godiris-Petit G, Li Sun Fui S, Salepcioglu H, Royer C, et al. Randomized controlled trial of alfacalcidol supplementation for the reduction of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg* 2014;207(1):39-45.
55. Ontario Health Technology Assessment Service. Medical Advisory Secretariat. Clinical utility of vitamin D testing: an evidence-based analysis 2010;10(2):1-95.
56. Sadeghian M, Saneei P, Siassi F, Esmailzadeh A. Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. *Nutrition* 2016;32(5):505-14.
57. Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A, Waszczuk E, Jakubowska J. Low bone mineral density in adult patients with coeliac disease. *Endokrynol Pol* 2012;63(4):270-6.
58. Casagrande DS, Repetto G, Mottin CC, Shah J, Pietrobon R, Worni M, et al. Changes in bone mineral density in women following 1-year gastric bypass. *Obes Surg* 2012;22(8):1287-92.
59. Haworth CS, Jones AM, Adams JE, Selby PL, Webb AK. Randomised double blind placebo controlled trial investigating the effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density and bone metabolism in adult patients with cystic fibrosis. *J Cystic Fibros* 2004;3(4):233-6.
60. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(5):CD007298.
61. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017.
62. Dietary reference values for vitamin D. European Food Safety Authority (EFSA); 2016.
63. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(1):CD008873.
64. Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, Wei SQ. Association between vitamin D supplementation during pregnancy and offspring growth, morbidity, and mortality: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2018;172(7):635-45.

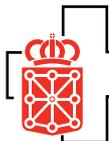
65. Malihi Z, Wu Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2016;104(4):1039-51.

66. Malihi Z, Wu Z, Mm Lawes C, Scragg R. Noncalcemic adverse effects and withdrawals in randomized controlled trials of long-term vitamin D₂ or D₃ supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2017;75(12):1007-1034.

67. Malihi Z, Wu Z, Lawes CMM, Scragg R. Adverse events from large dose vitamin D supplementation taken for one year or longer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018. pii: S0960-0760(18)30469-2.

68. [Centro de Información Online de Medicamentos de La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(AEMPS\) \[acceso 15 marzo de 2019\].](#)

69. [Vitamina D: Casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(AEMPS\).](#)



Servicio Navarro de Salud Osasunbidea

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ EDITORIAL

PRESIDENTE

Antonio López Andrés

VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Víctor Napal Lecumberrí

Idoia Gaminde Inda

M^a Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Luis Carlos Saiz Fernández

Juan Erviti López

Iván Méndez López

Gabriela Elizondo Rivas

EDITOR

Javier Garjón Parra