

informe

Cribado y suplementación de Vitamina D

Mejora de la adecuación de la práctica asistencial y clínica (MAPAC)

AUTORES
Luis Carlos Saiz
Leire Leache
Juan Erviti

2020

VOL. 1 – NÚM. 2

Fecha del documento: 16 de abril de 2019

índice

Antecedentes

Comentarios generales

Búsqueda bibliográfica

Criterios PICO

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

Pacientes con hipo/hipercalcemia sin restricciones de edad

Pacientes con hipo/hiperfosfatemia sin restricciones de edad

Pacientes con hipo/hiperparatiroidismo sin restricciones de edad

Pacientes con malabsorción sin restricciones de edad

Pacientes con baja exposición solar o institucionalizados > 65 años

Pacientes de edad avanzada no institucionalizados

Pacientes con enfermedad renal crónica sin restricciones de edad

Pacientes con osteoporosis, osteopenia u osteomalacia sin restricciones de edad

Pacientes con insuficiencia hepática sin restricciones de edad

Mujeres embarazadas sin restricciones de edad

Pacientes con niveles inexplicablemente altos de fosfatasa alcalina sin restricciones de edad

Pacientes en tratamiento con fármacos que interfieran en la absorción y metabolismo de la vitamina D sin restricciones de edad

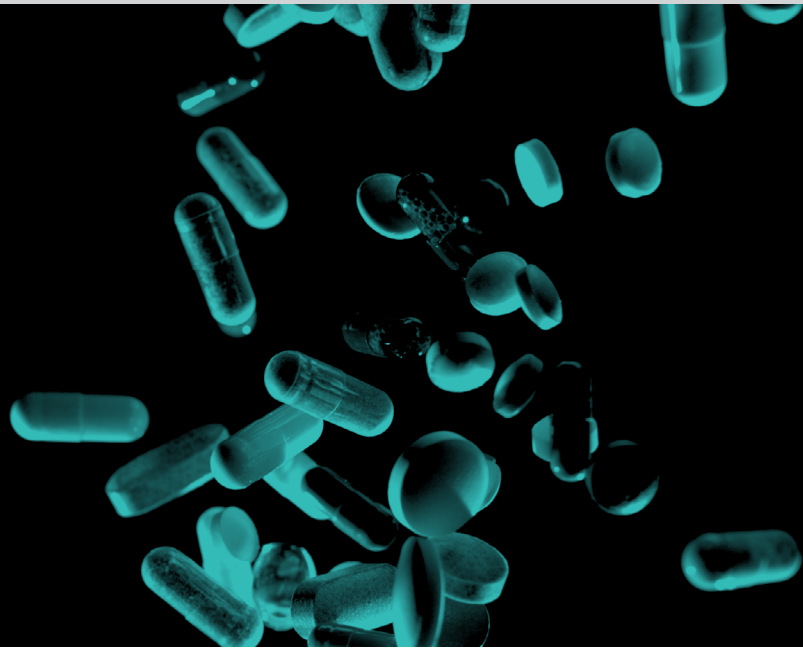
Pacientes pediátricos con obesidad

Personas con problemas de fertilidad

Determinación de vitamina D en el contexto de la valoración nutricional

Propuesta Grupo MAPAC

Cribado y suplementación de Vitamina D



Antecedentes

En la actualidad, las recomendaciones del Servicio de Laboratorio del Complejo Hospitalario de Navarra con relación al cribado de 25-OH-Vitamina D son las siguientes:

- No se recomienda el cribado en la población general.
- Se recomienda el cribado en >65 años con baja exposición solar o institucionalizados, control terapéutico, diagnóstico diferencial de hipo/hipercalcemias, situaciones de riesgo de hipovitaminosis (síndromes de malabsorción, alteración del metabolismo fosfocálcico, enfermedad ósea, hepatopatías, insuficiencia renal, uso de anticósmicos) o pacientes suplementados.
- Se establece como déficit severo <5 ng/mL, suficiencia >20 ng/mL e intoxicación >100 ng/mL.
- Cuando una medición se encuentra en rango normal (>20 ng/mL y <100 ng/mL), no volver a medir antes de 6 meses.

El coste de una determinación de 25-OH-Vitamina D son 3,81€ (IVA incluido). La tecnología utilizada es DiaSorin XL mediante quimioluminiscencia.

Comentarios generales

Ningún estudio ha evaluado los efectos en resultados clínicos del cribado de vitamina D frente al no cribado (LeBlanc 2015).

Los puntos de corte de déficit severo (<5 ng/mL) e intoxicación (>100 ng/mL) no parecen establecerse directamente de la referencia indicada (IOM 2011).

Coste test vitamina D (NICE=20€, SNS-O=3,81€), podrían no ser comparables.

El nivel sérico de 25-OH-vitamina D no está directamente relacionado con la ingesta de suplementos de vitamina D, debido a la farmacocinética compleja de la vitamina D y a otras variables ambientales que introducen confusión (variación en la dieta, exposición solar). Por lo tanto, la monitorización de los niveles séricos de 25-OH-vitamina D no es un indicador fiable de la dosificación de la vitamina D (TOP 2014). Las medidas pueden variar considerablemente (15-20%) dependiendo del ensayo usado y entre distintos laboratorios usando el mismo método. Estas limitaciones tienen implicaciones para la interpretación de los estudios que han evaluado la relación entre las concentraciones de vitamina D y los resultados clínicos (SCAN 2016).

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) emitió en 2017 una recomendación de cribado de déficit de vitamina D en individuos con factores de riesgo (tabla adaptada de Holick 2011). Sin embargo, las referencias que apoyan dicha tabla en Holick 2011 no aportan la evidencia necesaria para confirmar la recomendación.

Bibliografía

- Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
- IOM (Institute of Medicine). 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press.
- LeBlanc ES, et al. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162:109-22.
- [Scientific Advisory Committee on Nutrition \(SCAN\), 2016. Vitamin D and Health.](#)
- Toward Optimized Practice (TOP) working Group for Vitamin D. Guideline for vitamin D testing and supplementation in adults. Edmonton, AB: Toward Optimized Practice. 2014.

Búsqueda bibliográfica

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica actualizada a Septiembre 2018 sobre vitamina D en MedLine y The Cochrane Library, ampliada a guías de práctica clínica, publicaciones de la International Society of Drug Bulletins, bases de datos de agencias reguladoras y otras fuentes complementarias de información (posicionamientos de sociedades científicas, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, UpToDate). La búsqueda de documentos se limitó a los idiomas español, francés e inglés, priorizando la utilidad de revisiones sistemáticas de alta calidad cuando éstas se encontraban disponibles.





Varias revisiones sistemáticas y metanálisis 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 diversas patologías extraóseas como enfermedades cardiovasculares, alteraciones del metabolismo lipídico y glucídico y neoplasias malignas (Rejnmark 2017, Autier 2017, Bolland 2014).

Los ensayos clínicos aleatorizados identificados en la revisión del *Scientific Advisory Committee on Nutrition* (SACN) de Reino Unido de 2016 obtuvieron que la suplementación de vitamina D no conllevaría una reducción significativa del riesgo de desarrollar cáncer (SACN 2016). 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 otros (SACN 2016).

Un ensayo clínico aleatorizado publicado en 2018 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 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 placebo (Manson 2018).

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 (LeFevre 2015, LeFevre 2018). Otras instituciones sanitarias y sociedades científicas como *Choosing Wisely*, la *National Osteoporosis Society* de 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 (Varsavsky 2012, Holick 2011, *Choosing Wisely*, National Osteoporosis Society 2018).



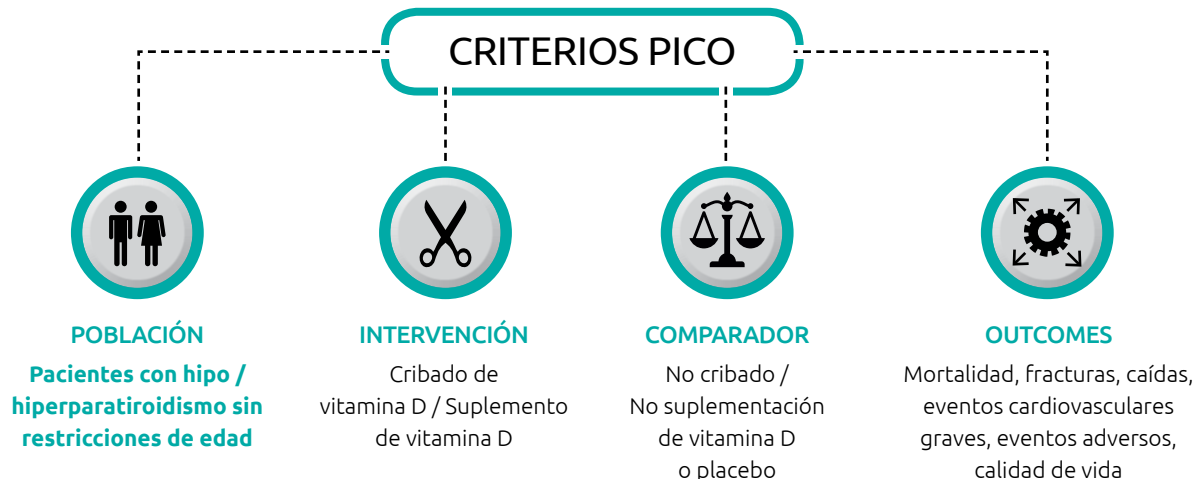
El cribado y suplementación de vitamina D en población general sin factores de riesgo no se encuentra justificado.



Bibliografía

- Autier P, 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. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30357-1.
- Bolland MJ, et al. 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. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70212-2. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1809944.
- Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.ç.
- LeFevre ML. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2015;162:133-140. doi:10.7326/M14-2450.
- LeFevre ML, et al. Vitamin D Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician* 2018;97(4):254-60.
- Rejnmark L, 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. doi: 10.1371/journal.pone.0180512.
- Twenty-Five Things Physicians and Patients Should Question. Choosing Wisely. American Society for Clinical Pathology.
- Varsavsky M, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017. doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.002.
- Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. National Osteoporosis Society; 2018.
- Vitamin D and Health. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN); 2016.





Valor normal de parathormona (PTH) alrededor de 10-65 pg/ml.

El **hiperparatiroidismo primario (HPP)** aumenta con la edad, es más frecuente en mujeres y la concentración de 25-OH-vitamina D suele ser normal (Insogna 2018). La suplementación de vitamina D puede desenmascarar un hiperparatiroidismo primario no diagnosticado (NOS 2013). Existe muy poca información del riesgo de fracturas asociado a hiperparatiroidismo (HP) normocalcémico. Un estudio observacional danés (Rejnmark 2011) no encontró relación entre el nivel de 25-OH-vitamina D "per se" y el riesgo de fracturas en este grupo de pacientes (SEEN 2013). En una revisión sistemática de 9 estudios observacionales (n=547), la suplementación de vitamina D en pacientes con HPP leve consiguió aumentar los niveles de la vitamina D sin incrementar en exceso los niveles de calcio en sangre y orina (Loh 2017). La suplementación de 1 año de vitamina D tras paratiroidectomía no supuso mejoría en la calidad de vida (Aberg 2015).

Un **hiperparatiroidismo secundario** puede tener como causa el déficit de vitamina D, lo que conduce a estimular el aumento de calcio sérico a partir del hueso. Se postula que este mecanismo pueda provocar osteoporosis (AHRQ 2007) y fracturas de cadera (Lips 2001).

Suplementar con vitamina D en pacientes con enfermedad renal ayuda a reducir el HP pero son escasos los datos que sugieren un beneficio clíni-

co (progresión de enfermedad renal, mortalidad, eventos cardiovasculares, fracturas e hipercalcemia) (NICE 2014).

No se conoce a partir de qué concentración de 25-OH-vitamina D se asocia a hiperparatiroidismo secundario, encontrándose niveles elevados de PTH en el 40% de los sujetos con <20 ng/mL de 25-OH vitamina D y el 51% de aquellos con <10 ng/mL (Valcour 2012). Se requiere mejorar tanto la estandarización de la medición de la vitamina D como la de la parathormona. Como resultado, no hay un claro consenso sobre los criterios bioquímicos que definen la deficiencia e insuficiencia de la vitamina D (NOS 2013, AHRQ 2007).

La ingesta máxima de vitamina D recomendada en adultos por la *European Food Safety Authority* (EFSA) (4000 UI/día), puede ser excesiva para pacientes con hiperparatiroidismo, conllevando hipercalcemia (SCAN 2016).

Una revisión sistemática basada en 14 estudios observacionales y 194.932 pacientes concluye que el tratamiento con calcitriol y análogos se asocia con una reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica [RR 0,73, IC95%(0,65-0,82)], sobre todo en aquellos con hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, la heterogeneidad hallada en el metanálisis fue muy alta ($I^2=97%$), por lo que la confianza en el estimador es muy reducida (Durranton 2013).



El manejo convencional del **hipoparatiroidismo** se ha centrado en mantener el calcio sérico con calcio oral y vitamina D, a menudo requiriendo altas dosis y dando lugar a preocupación por las consecuencias a largo plazo, incluyendo calcificaciones renales y cerebrales. Recientemente se ha incorporado la terapia de sustitución con parathormona (Bilezikian 2016).



El cribado y suplementación con vitamina D podría estar justificado por razones diagnósticas, para confirmar si el hiperparatiroidismo es primario o secundario y descartar una potencial causa de hipoparatiroidismo. No obstante, o bien no se aprecia repercusión en resultados clínicos de interés (fracturas, calidad de vida) o la calidad de la evidencia a favor del suplemento es muy baja (mortalidad) de acuerdo con GRADE.

Bibliografía

- Aberg V, et al. Health-related quality of life after successful surgery for primary hyperparathyroidism: no additive effect from vitamin D supplementation: results of a double-blind randomized study. *Eur J Endocrinol* 2015;172(2):181-7.
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evidence Report / Technology Assessment Number 158. 2007.
- Insogna KL. Primary hyperparathyroidism. *NEJM* 2018;379:1050-9.
- Bilezikian JP, et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(6):2313-24.
- Durantón F, et al. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2013;13(3):239-48.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2001;22(4):477-501.
- Loh HH, et al. Effect of vitamin D replacement in primary hyperparathyroidism with concurrent vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Endocrinol* 2017;doi:10.23736/S0391-1977.17.02584-6.
- National Osteoporosis Society (NOS). Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. 2013.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vitamin D: supplement use in specific population groups. 2014. Accessed at: www.nice.org.uk/guidance/ph56
- Rejnmark L, et al. Increased fracture risk in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels: a 16-year follow-up study. *Calcif Tissue Int* 2011; 88(3):238-45.
- Scientific Advisory Committee on Nutrition (SCAN). 2016. Vitamin D and Health. Free access at: <https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition>
- Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Hiperparatiroidismo primario normocalcémico: recomendaciones acerca del manejo y seguimiento. *Endocrinol Nutr* 2013;60(8):456.e1-456.e6.
- Valcour A, et al. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):3989-95.





No se ha descrito toxicidad por hipercalcemia procedente de la síntesis de vitamina D a partir de la exposición a la luz solar.

Una revisión sistemática Cochrane encontró que el riesgo de **hipercalcemia**, normalmente leve (2,6-2,8 mmol/L), fue mayor en los pacientes que recibieron suplementos de vitamina D (especialmente calcitriol) a los del grupo control [RR 2,28, IC95% (1,57-3,31)] (Avenell 2014). Otra revisión sistemática Cochrane confirmó esta relación en el caso de calcitriol, aunque no para colecalciferol o ergocalciferol (Bjelakovic 2014). Este riesgo no parece estar relacionado con la dosis administrada y dicha suplementación no parece incrementar el riesgo de cálculos renales (Malihi 2016).

Se establece en 100 ng/mL la concentración sérica máxima de vitamina D que permite minimizar el riesgo de hipercalcemia (Holick 2011). La dosis diaria de suplementación en adultos no debería superar las 4000 UI/día recomendadas por la European Food Safety Authority (SCAN 2016, Lin 2018).

La mayor parte de estudios que han relacionado casos de hipercalcemia con suplementación de vitamina D se han producido en pacientes que presentaban previamente insuficiencia renal (Glenning 2015, Theodoratou 2014).

En relación a la **hipocalcemia** neonatal, se han descrito varios estudios donde la suplementación de vitamina D en la madre gestante habría reducido su incidencia. Sin embargo, la calidad de los estudios es cuestionable (SCAN 2016). La hipocalcemia tras

tiroidectomía es frecuente, si bien el efecto protector propio de la vitamina D (más allá de la adición de calcio) es incierto (Alhefdhi 2013).



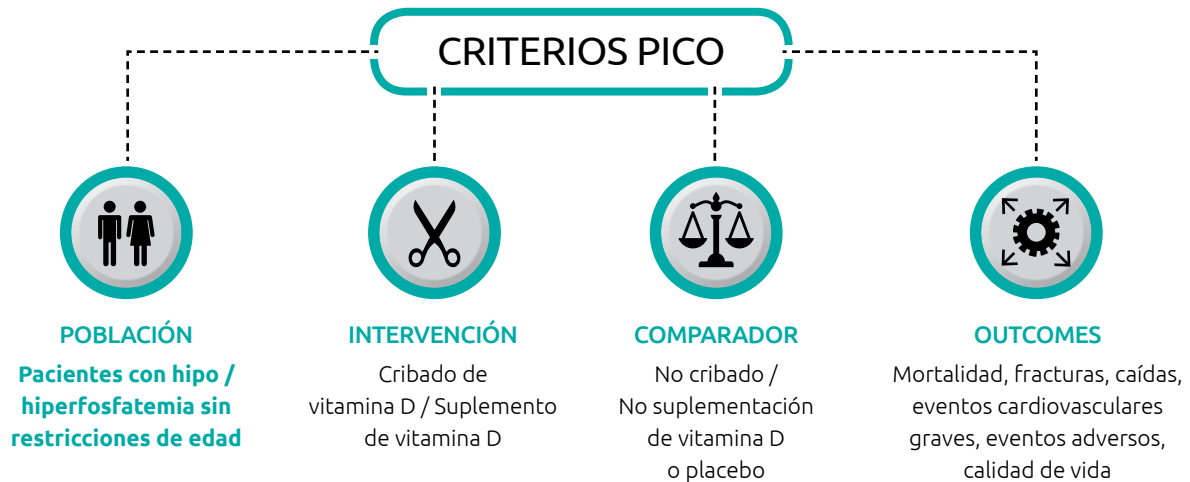
En pacientes con hipercalcemia tratados con suplementos de vitamina D, el cribado podría estar justificado para descartar la presencia de niveles especialmente elevados, lo que en su caso invitaría a interrumpir dicha suplementación. Hay evidencia moderada según GRADE de un riesgo de hipercalcemia con la suplementación de vitamina D. La indicación de suplementos de vitamina D a mujeres embarazadas con objeto de disminuir la incidencia de hipocalcemias neonatales sintomáticas, presenta una evidencia de baja o muy baja calidad según GRADE.



Bibliografía

- Alhefdhi A, et al. 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.
- Avenell A, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;doi:10.1002/14651858.CD000227.pub4
- Bjelakovic G, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;doi:10.1002/14651858.CD007470.pub3
- Glendenning P, et al. Controversy and consensus regarding vitamin D: recent methodological changes and the risks and benefits of vitamin D supplementation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; doi: 10.3109/10408363.2015.1074157.
- Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
- Lin KW. Vitamin D screening and supplementation in primary care: time to curb our enthusiasm. *Am Fam Physician* 2018;97(4):226-7.
- Malihi Z, et al. 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.
- Scientific Advisory Committee on Nutrition (SCAN). 2016. Vitamin D and Health. Free access at: <https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition>
- Theodoratou E, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomized trials. *BMJ* 2014;348:g2035.





La intoxicación por vitamina D se produce en general por la administración de muy altas dosis (>50.000 UI/día de colecalciferol), pudiendo provocar hipercalcemia e hiperfosfatemia (Glendenning 2015). Por el contrario, los déficit severos y prolongados de vitamina D pueden cursar con abierta hipocalcemia y/o hipofosfatemia, si bien esta situación es excepcional. La alteración del metabolismo del fosfato se vincula con frecuencia a la presencia de insuficiencia renal crónica (Kennel 2010). La hipofosfatemia se define como un nivel de fosfato sérico por debajo de 2,5 mg/dL (Assadi 2010).

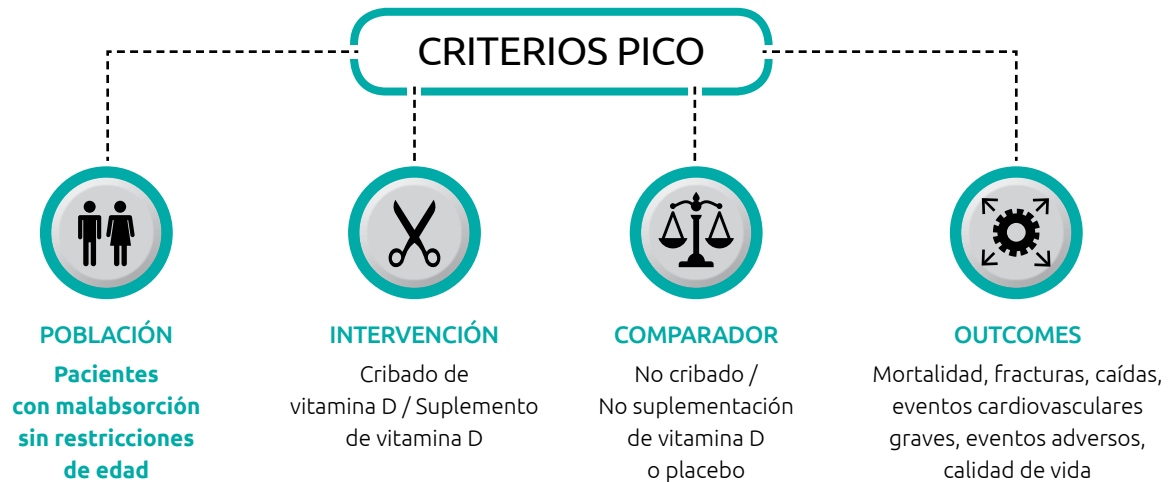
Bibliografía

- Assadi F. Hypophosphatemia: an evidence-based problem-solving approach to clinical cases. *Iran J Kidney Dis* 2010;4(3):195-201.
- Glendenning P, et al. Controversy and consensus regarding vitamin D: recent methodological changes and the risks and benefits of vitamin D supplementation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; doi: 10.3109/10408363.2015.1074157.
- Kennel KA, et al. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010;85(8):752-8.



En pacientes con hiperfosfatemia tratados con suplementos de vitamina D, el cribado podría estar justificado para descartar la presencia de niveles especialmente elevados. Debe tenerse especialmente en cuenta a los pacientes con insuficiencia renal crónica. El estudio de la hipofosfatemia también permitiría un potencial cribado, y en su caso, suplementación de vitamina D. No obstante, se desconoce el efecto en las variables consideradas de primera magnitud. La evidencia según GRADE procede mayoritariamente de estudios observacionales, de baja o muy baja calidad.





Se incluyen dentro del 'síndrome de malabsorción' distintos trastornos: enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, fibrosis quística y cirugía de estómago o de intestino delgado (Ontario 2010, TOP 2014).

Una revisión sistemática Cochrane que incluyó 6 ensayos aleatorizados o cuasi-aleatorizados (n=239), comparó el efecto de la suplementación con vitamina D o placebo en pacientes con fibrosis quística. La muestra analizada fue muy limitada, sin evidencia de beneficio clínico o de daño para cualquiera de las intervenciones (Ferguson 2014).

Los ensayos observacionales muestran concentraciones menores de vitamina D en pacientes con síndrome de malabsorción (Sadeghian 2016) pero no se dispone de resultados procedentes de ensayos clínicos o de variables clínicas de interés. Algunos pequeños estudios de limitada calidad han abordado el cambio en la densidad mineral ósea en pacientes celíacos, con cirugía bariátrica o fibrosis quística (Szymczak 2012, Casagrande 2012, Haworth 2004).

Se desconoce si la mayoría de la población diagnosticada de enfermedad celiaca obtiene suficiente calcio y vitamina D de la dieta, a quién se debería ofrecer suplementos o por cuánto tiempo se recomendarían (NICE 2015).

Una guía de práctica clínica de la Endocrine Society americana (Holick 2011) recomienda en pacientes con síndrome de malabsorción administrar una dosis de al menos 6000 UI/día de vitamina D para mantener su concentración por encima de 30 ng/mL, seguido de terapia de mantenimiento con al menos 3000 UI/día.



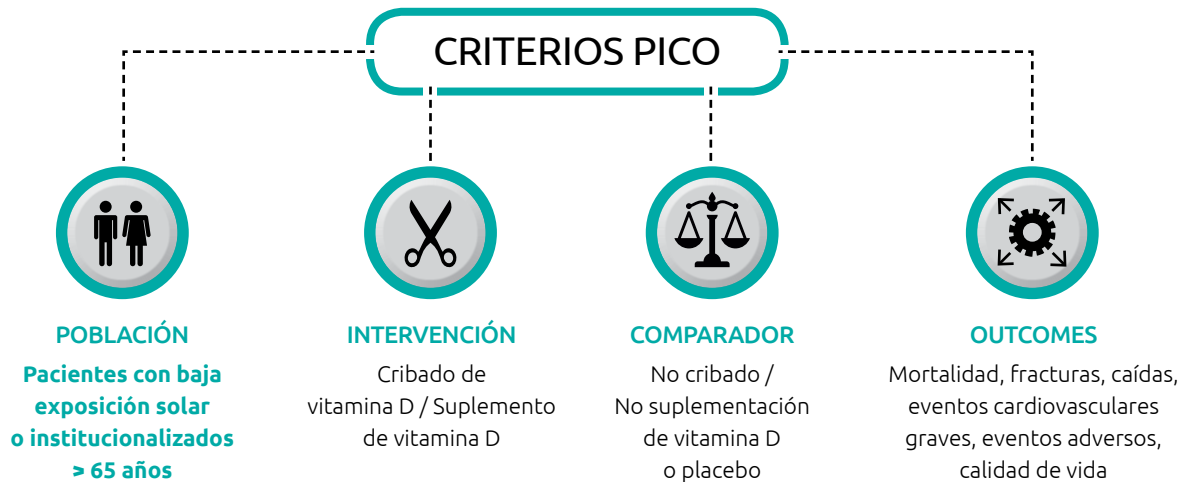
En pacientes con un síndrome de malabsorción, el cribado y en su caso aporte de vitamina D pueden contribuir a mantener los niveles séricos recomendados. No obstante, no existe evidencia de que ello mejore resultados clínicamente significativos. En lo que respecta a las variables subrogadas, la calidad de la escasa evidencia es muy baja según GRADE.



Bibliografía

- Casagrande DS, et al. Changes in bone mineral density in women following 1-year gastric bypass. *Obes Surg* 2012;22(8):1287-92.
- Ferguson JH, et al. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;doi:10.1002/14651858.CD007298.pub4
- Haworth CS, et al. 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.
- Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Coeliac disease: recognition, assessment and management*. 2015.
- Ontario Health Technology Assessment Service. Medical Advisory Secretariat. *Clinical utility of vitamin D testing: an evidence-based analysis*. 2010 Feb; 10(2) 1-95.
- Sadeghian M, et al. Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. *Nutrition* 2016;32(5):505-14.
- Szymczak J, et al. Low bone mineral density in adult patients with coeliac disease. *Endokrynol Pol* 2012;63(4):270-6.
- Toward Optimized Practice (TOP) working Group for Vitamin D. *Guideline for vitamin D testing and supplementation in adults*. Edmonton, AB: Toward Optimized Practice. 2014.





Una guía clínica canadiense considera que no es necesario medir en población general mayor de 70 años con baja exposición solar, recomendando suplementar con 800 UI/día vitamina D en todos los casos. No se refiere bibliografía específica sobre este aspecto (TOP 2014).

NICE también considera a los pacientes >65 años y aquellos con baja exposición solar con necesidad de incrementar el uso de suplementos. En el primer caso se considera coste-efectivo (asumiendo el coste del test en Reino Unido) suplementar a todos los pacientes >65 años en vez de utilizar un cribado previo. En cuanto a la población con baja exposición solar, NICE no pudo realizar la comparación de ambas alternativas y también recomienda directamente la suplementación (NICE 2014).

Un análisis combinado de dos ensayos clínicos (Chapuy 2002 financiado por Merck) procedente de una revisión sistemática Cochrane ha concluido que en >70 años, institucionalizados o que no salen del domicilio, suplementar con 800 UI/día de vitamina D + calcio reduce el riesgo de fracturas de cuello de fémur [RR 0,75, IC95% (0,62-0,92)] (Avenell 2014, Chapuy 1992, Chapuy 2002).

Otra revisión sistemática no ha hallado reducción de caídas en pacientes institucionalizados tras la suplementación con vitamina D con o sin calcio (Bolland 2014).

Un revisión sistemática publicada en 2018 obtuvo resultados discordantes en relación al riesgo de caídas (diferencias estadísticamente significativas si se analiza como número de caídas por persona-tiempo, pero no si se analiza como número de personas con al menos una caída) y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en relación al riesgo de fracturas relacionadas con caídas al administrar vitamina D con o sin calcio (Cameron 2018)



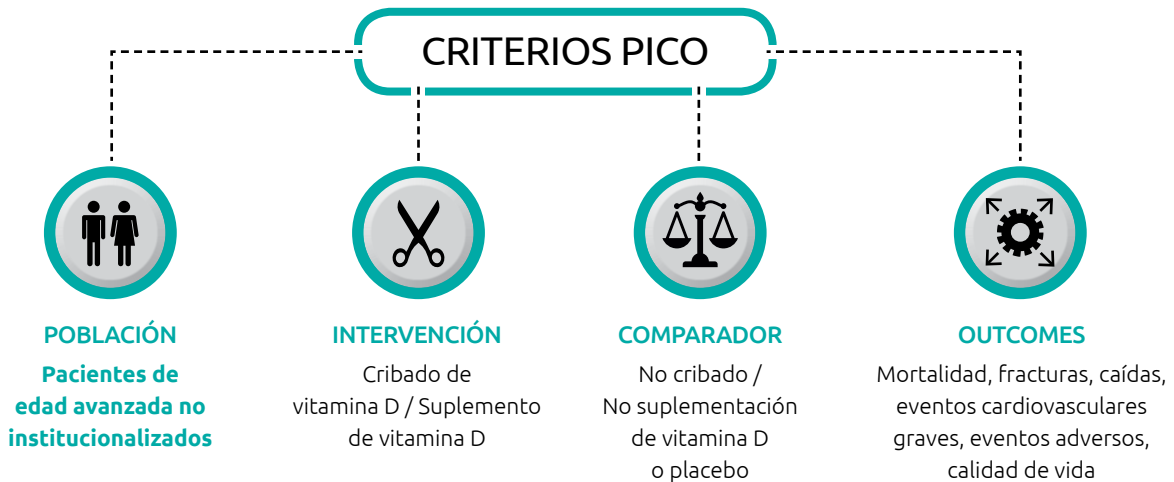


Considerando el coste actual del test de vitamina D en nuestro entorno, en pacientes institucionalizados >65 años parece adecuado el cribado de niveles de 25-OH-vitamina D previo a la potencial suplementación. No existe evidencia de beneficios derivados de la suplementación aislada (sin calcio) de vitamina D. No obstante, en caso de constatarse niveles <20 ng/mL, hay moderada/baja evidencia según GRADE a favor de suplementar con 800 UI/día de vitamina D asociada a un aporte suficiente de calcio. Estas recomendaciones serían extrapolables a aquellos pacientes de al menos 65 años que no salen del domicilio o que han presentado ingresos hospitalarios de larga duración.

Bibliografía

- Avenell A, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;doi:10.1002/14651858.CD000227.pub4
- Bolland MJ, et al. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(7):573-80.
- Cameron ID, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;(9):CD005465. doi: 10.1002/14651858.CD005465.pub4.
- Chapuy MC, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *NEJM* 1992;327(3):1637-42.
- Chapuy MC, et al. Combined calcium and vitamin D₃ supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002;13(3):257-64.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [Vitamin D: supplement use in specific population groups](#). 2014.
- Toward Optimized Practice (TOP) working Group for Vitamin D. [Guideline for vitamin D testing and supplementation in adults](#). Edmonton, AB: Toward Optimized Practice. 2014.





Se identificaron 6 revisiones sistemáticas que analizaban el efecto de la suplementación de vitamina D en personas de edad avanzada no institucionalizadas (Gillespie 2012, Avenell 2014, Zhao 2017, Kahwati 2018, Guirguis-Blake 2018, Bolland 2018). 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.

El grupo de servicios preventivos de EEUU desaconseja la suplementación rutinaria de vitamina D en pacientes de al menos 65 años no institucionalizados para prevenir caídas (Grossman 2018). La

National Osteoporosis Society de Reino Unido por su parte, desaconseja la monitorización rutinaria de 25(OH)-D en personas de al menos 65 años (National Osteoporosis Society 2018).



El cribado y la suplementación de vitamina D en población de edad avanzada no institucionalizada no se encuentra justificada.

Bibliografía

- Avenell A, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub4.
- Bolland MJ, et al. 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. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1.
- Gillespie LD, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD007146. doi: 10.1002/14651858.CD007146.pub3.
- Grossman DC, 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. doi: 10.1001/jama.2018.3097.
- Guirguis-Blake JM, et al. 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. doi: 10.1001/jama.2017.21962.
- Kahwati LC, 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. doi: 10.1001/jama.2017.21640.
- Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. National Osteoporosis Society; 2018.
- Zhao JG, et al. 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. doi: 10.1001/jama.2017.19344.



De acuerdo con dos revisiones sistemáticas Cochrane de ensayos clínicos (Palmer 2009a, Palmer 2009b), no hay suficiente información como para determinar el efecto de la vitamina D en la mortalidad o eventos cardiovasculares de pacientes con IRC dializados o no dializados. Una revisión sistemática basada en 14 estudios observacionales y 194.932 pacientes concluye que el tratamiento con calcitriol y análogos se asocia con una reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica [RR 0,73, IC95%(0,65-0,82)], sobre todo en aquellos con hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, la heterogeneidad hallada en el metanálisis fue muy alta ($I^2=97\%$), por lo que la confianza en el estimador es muy reducida (Duranton 2013).

Un metanálisis de ensayos clínicos ha concluido que la vitamina D parece disminuir la proteinuria en pacientes renales no dializados [RR 2,00, IC95% (1,42-2,81)] pero puede incrementar el riesgo de hipercalcemia [RR 4,78, IC95% (2,20-10,37)] (Xu 2013).

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% (0,13-0,59), $I^2=0\%$]. No obstante, como en el caso anterior, se observó un aumento del riesgo de hipercalcemia con paricalcitol [n=718, RR 7,85 IC95% (2,92-21,10), $I^2=0\%$] (Li 2015).

Se dispone de otra revisión más reciente que incluye 17 ensayos clínicos con un total de 1.819 pacien-

tes 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 misma (Lu 2017). 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 tratamiento (J-DAVID 2018).

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 de combinaciones de los mismos (Ketteler 2017, KDIGO 2012).



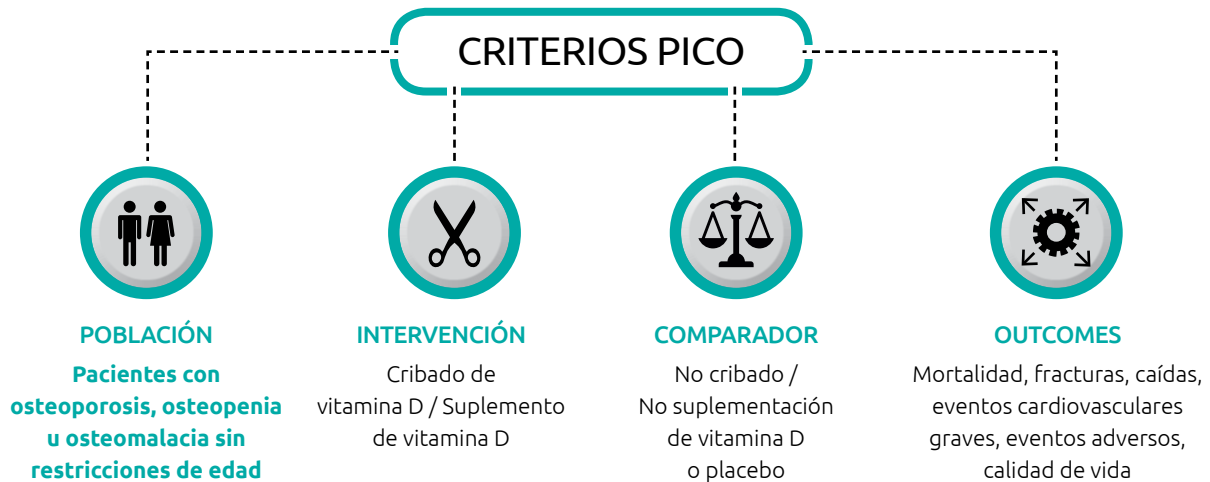


En pacientes con insuficiencia renal crónica, el aporte de vitamina D no mejora las tasas de mortalidad según los estudios con evidencia de mejor calidad según GRADE. En cuanto a eventos cardiovasculares, los resultados son dispares. La suplementación puede disminuir el nivel de proteinuria al mismo tiempo que incrementa la posibilidad de hipercalcemia. El cribado de vitamina D no parece estar justificado de manera rutinaria en todos los pacientes con enfermedad renal crónica. La determinación y suplementación de vitamina D podría estar justificada en personas con insuficiencia renal crónica que presenten hiperparatiroidismo grave o progresivo.

Bibliografía

- 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.
- Duranton F, et al. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2013;13(3):239-48.
- 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. doi: 10.1001/jama.2018.17749.
- Ketteler M, 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. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006.
- Li XH, et al. 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. doi: 10.1111/nep.12505.
- Lu RJ, 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. doi: 10.1038/ejcn.2017.59.
- Palmer SC, et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD005633. DOI: 10.1002/14651858.CD005633.pub2
- Palmer SC, et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD008175. DOI: 10.1002/14651858.CD008175
- Xu L, et al. Impact of vitamin D on chronic kidney diseases in non-dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013 Apr 23;8(4):e61387.





El raquitismo y la osteomalacia son las consecuencias funcionales más significativas de la deficiencia de vitamina D. En pacientes con osteomalacia, la dosis mínima recomendada de vitamina D es 2000 UI/día durante un mínimo de 3 meses (Munns 2016).

Los datos son contradictorios y el efecto global de la vitamina D en el riesgo de fractura de pacientes con osteoporosis o baja densidad ósea es incierto. Un estudio mostró riesgo elevado de hipercalcemia con la suplementación (Qaseem 2017).

La vitamina D sola, en las dosis y formulaciones evaluadas hasta ahora, no parece prevenir fracturas, caídas o tener un efecto significativo en la densidad mineral ósea (Bolland 2018). La combinación con calcio podría tener un efecto beneficioso en pacientes institucionalizados en cuanto a fracturas de cadera [RR 0,75; IC95% (0,62-0,92)], pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas en pacientes no institucionalizados [RR 0,91; IC95% (0,77-1,09)] (Avenell 2014).

Hay un incremento pequeño pero significativo en los síntomas gastrointestinales [RR 1,05; IC95% (1,01-1,09)], cálculos renales y fallo renal [RR 1,16; IC95% (1,02-1,33)] asociados a la combinación de vitamina D y calcio. No se incrementa el riesgo de muerte al tomar calcio y vitamina D (Avenell 2014).



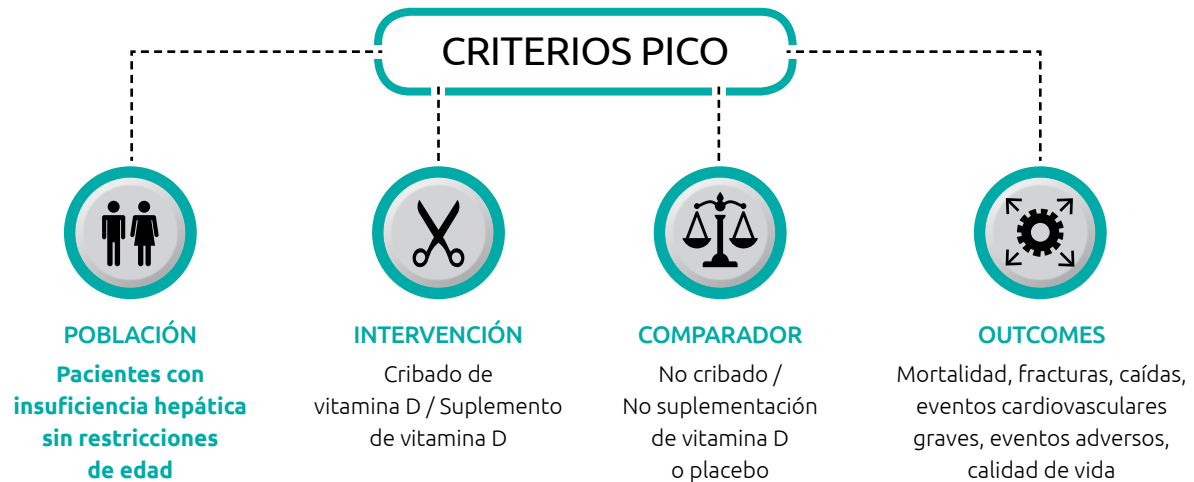
La vitamina D sola no parece reducir la tasa de fracturas en mujeres postmenopáusicas y varones ancianos. La revisión Cochrane evaluó la calidad de la evidencia como alta, de acuerdo con GRADE. La combinación con calcio podría tener un efecto beneficioso en pacientes institucionalizados. El cribado de vitamina D no parece justificado en osteoporosis, osteopenia y osteomalacia en general. Únicamente parece justificado en aquellos pacientes mayores de 65 años institucionalizados.



Bibliografía

- Avenell A, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database Syst Rev 2014;doi:10.1002/14651858.CD000227.pub4
- Bolland MJ, et al. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2018. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1.
- Munns CF, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Feb;101(2):394-415.
- Qaseem A, et al. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017 Jun 6;166(11):818-839.





El hígado constituye un órgano clave en lo que respecta al metabolismo de la vitamina D, ya que en él tiene lugar la hidroxilación de la vitamina D en la posición 25 (Kitson 2012). Por tanto, pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, como infección por virus de la hepatitis C y hepatitis B, habitualmente presentan déficit de vitamina D (Keane 2018). En concreto, se estima que más de un 60% de los pacientes con infección por virus de la hepatitis C presenta hipovitaminosis D (Jin 2018).

Aparte de la regulación de la homeostasis del calcio y hueso, a la vitamina D se le han atribuido funciones de proliferación y diferenciación celular, inmunomoduladoras, anti-inflamatorias y antifibróticas (Kitson 2012). Diversos estudios han analizado el posible efecto de la vitamina D en la prevención de la progresión de la enfermedad hepática y en la respuesta viral de pacientes con enfermedades hepáticas infecciosas, sin embargo, los datos disponibles hasta la fecha son contradictorios y no permiten extraer conclusiones firmes al respecto (Corey 2012, Lorvand Amiri 2017, Chan 2015, Komolmit 2017).

En cuanto a mortalidad y eventos adversos graves, una revisión Cochrane publicada en 2017 analizó la evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparaban la suplementación de vitamina D en monoterapia o en combinación con calcio frente a placebo o no intervención en adultos con enfermedad hepática crónica. Identificaron 15 ECAs que incluían 1.034 sujetos en total. Seis ECAs incluyeron pacientes con hepatitis C crónica, 4 estudios pacientes con cirrosis hepática, 4 ECAs pacien-

tes con enfermedad de hígado graso no alcohólica y 1 ECA incluyó pacientes receptores de trasplante hepático. Los participantes de 6 ECAs tenían niveles basales de 25-OH-vitamina D adecuados (>20 ng/ml), mientras que los sujetos incluidos en el resto de ECAs presentaban insuficiencia de 25-OH-vitamina D (<20 ng/ml). La duración media de la suplementación de vitamina D fue 0,5 años y la duración del seguimiento fue de 0,6 años. El riesgo de sesgo fue alto para todos los estudios incluidos. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad por cualquier causa, mortalidad relacionada con la patología hepática ni en eventos adversos graves (hipercalcemia, infarto de miocardio, tiroiditis). No se encontraron datos acerca de la morbilidad relacionada con la patología hepática ni acerca de la calidad de vida relacionada con la salud (Bjelakovic 2017).

En cuanto a la incidencia de cáncer, ciertos autores sugieren que la vitamina D podría tener un efecto positivo en la prevención primaria y secundaria de hepatocarcinoma en pacientes con enfermedad hepática crónica debido a su potencial efecto antitumoral (Wu 2018). En un estudio multicéntrico prospectivo de casos y controles anidado en una cohorte europea se analizó la asociación entre niveles de 25-OH-vitamina D y el riesgo de hepatocarcinoma. Se obtuvo que los niveles de 25-OH-vitamina D estaban asociados de manera inversa al riesgo de hepatocarcinoma (Fedirko 2014). Sin embargo, el tamaño muestral era muy reducido ($n=276$) y no se dispone de ningún ensayo clínico a este respecto.



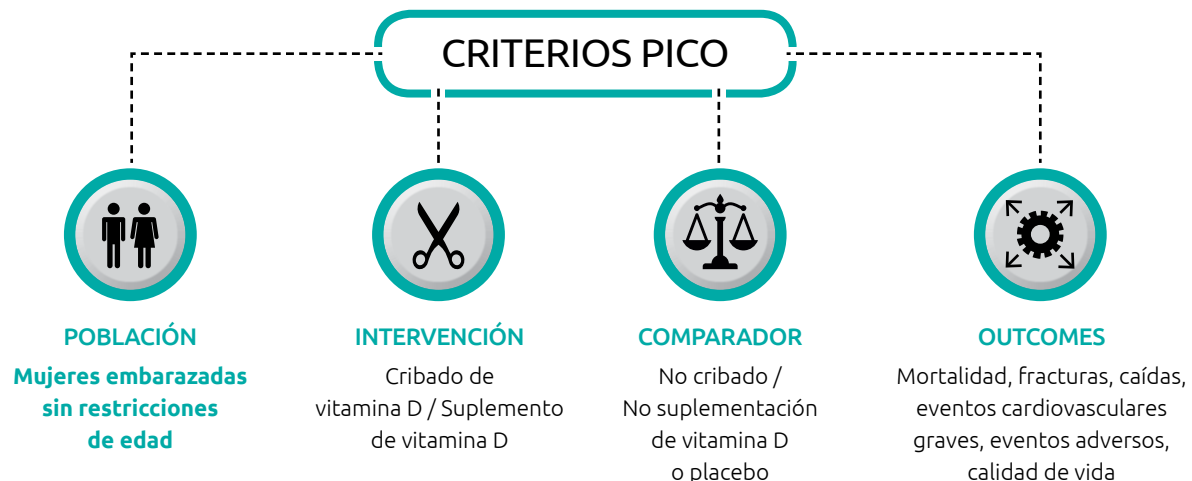


No se ha demostrado que la suplementación de vitamina D tenga beneficio sobre la mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática. No se dispone de datos acerca de la calidad de vida de los pacientes. El posible efecto beneficioso de la vitamina D en la incidencia de hepatocarcinoma debería confirmarse en ensayos clínicos aleatorizados. La calidad de la evidencia fue baja o muy baja según GRADE. Por tanto, el cribado de vitamina D en casos de insuficiencia hepática no parece estar justificado.

Bibliografía

- Bjelakovic G, Nikolova D, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011564. doi: 10.1002/14651858.CD011564.pub2.
- Chan HL, Elkhatab M, Trinh H, Tak WY, Ma X, Chuang WL, et al. Association of baseline vitamin D levels with clinical parameters and treatment outcomes in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2015;63(5):1086-92. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.025.
- Corey KE, Zheng H, Mendez-Navarro J, Delgado-Borrego A, Dienstag JL, Chung RT; HALT-C Trial Group. Serum vitamin D levels are not predictive of the progression of chronic liver disease in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *PLoS One* 2012;7(2):e27144. doi: 10.1371/journal.pone.0027144.
- Fedirko V, Duarte-Salles T, Bamia C, Trichopoulou A, Aleksandrova K, Trichopoulos D, et al. Prediagnostic circulating vitamin D levels and risk of hepatocellular carcinoma in European populations: a nested case-control study. *Hepatology* 2014;60(4):1222-30. doi: 10.1002/hep.27079.
- Jin CN, Chen JD, Sheng JF. Vitamin D deficiency in hepatitis C virus infection: what is old? what is new? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30(7):741-746. doi: 10.1097/MEG.0000000000001134.
- Keane JT, Elangovan H, Stokes RA, Gunton JE. Vitamin D and the Liver-Correlation or Cause? *Nutrients* 2018;10(4). pii: E496. doi: 10.3390/nu10040496.
- Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol* 2012;57(4):897-909. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.033.
- Komolmit P, Kimtrakool S, Suksawatamnuay S, Thanapirom K, Chattrasophon K, Thaimai P, et al. Vitamin D supplementation improves serum markers associated with hepatic fibrogenesis in chronic hepatitis C patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sci Rep* 2017;7(1):8905. doi: 10.1038/s41598-017-09512-7.
- Lorvand Amiri H, Agah S, Tolouei Azar J, Hosseini S, Shidfar F, Mousavi SN. Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial. *Clin Nutr* 2017;36(6):1490-1497. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.020.
- Wu DB, Wang ML, Chen EQ, Tang H. New insights into the role of vitamin D in hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12(3):287-294. doi: 10.1080/17474124.2018.1406307.





El estatus de vitamina D materno se ha asociado de forma significativa con los niveles de vitamina D fetales y neonatales (De-Regil 2016). Ciertas instituciones como NICE recomienda la suplementación de vitamina D durante el embarazo (De-Regil 2016, NICE 2017). Sin embargo, aunque la suplementación de vitamina D podría estar más justificada en mujeres embarazadas con riesgo de deficiencia de vitamina D, se dispone de poca evidencia acerca de su beneficio en mujeres embarazadas con bajo riesgo de deficiencia (NICE 2017). 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 cuales establecen las mismas recomendaciones dietéticas de vitamina D para las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia que para las mujeres sin dichas condiciones (SACN 2016, Holick 2011, IOM 2011, EFSA 2016).

Una revisión Cochrane publicada en 2016 (De-Regil 2016) analizó el efecto de la suplementación de vitamina D frente a placebo o no suplementación en mujeres gestantes. Se excluyeron a las embarazadas que presentaban situaciones condicionantes, como diabetes gestacional. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de preeclampsia [8,9% vs. 15,5%; razón de riesgo (RR) 0,52; IC95% (0,25-1,05), 2 ECAs, 219 mujeres, $I^2=0\%$, baja calidad], en el riesgo de diabetes gestacional [RR 0,43; IC95% (0,05-3,45), 2 ECAs, 219 mujeres, $I^2=0\%$, muy baja calidad], ni en la incidencia de eventos adversos [RR 0,17; IC95% (0,01-4,06); 1 ECA 135 mujeres, 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 [8,9% versus 15,5%; RR 0,36; IC95% (0,14-0,93), 3 ECAs, 477 mujeres, $I^2=10\%$, calidad moderada] y de presentar peso inferior a 2500 g al nacer [RR 0,40; IC95% (0,24-0,67), 3 ECAs, 493 mujeres, $I^2=4\%$, calidad moderada] frente a la no intervención/placebo. Respecto a variables secundarias, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cesáreas [RR 0,95; IC95% (0,69-1,31); 2 ECAs; 312 mujeres; $I^2=12\%$], muerte fetal [RR 0,35; IC95% (0,06-1,99); 3 ECAs; 540 mujeres; $I^2=0\%$] ni en la incidencia de muertes neonatales [RR 0,27; IC95% (0,04-1,67); 2 ECAs, 282 mujeres; $I^2=0\%$] (De-Regil 2016).

Bi et al. llevaron a cabo una revisión en el año 2018 que analizaba el efecto de la suplementación de vitamina D durante el embarazo en el crecimiento, morbilidad y mortalidad de los descendientes. Se incluyeron 24 ECAs con un total de 5.405 pacientes. La suplementación de vitamina D estuvo asociada a un menor riesgo de tener un peso inferior al percentil 10 de la edad gestacional correspondiente [RR 0,72; IC95% (0,52-0,99); $I^2=0\%$; diferencia absoluta de riesgo -5,60%; IC95% (-0,86%, -10,34%); 6 ECAs, 898 participantes]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de mortalidad fetal o neonatal [RR 0,72; IC95% (0,47-1,11); 10 ECAs; 3.780 participantes; $I^2=0\%$], alteraciones congénitas [RR 0,94; IC95% (0,61-1,43); 3 ECAs; 2355 participantes; $I^2=0\%$], edad gestacional [diferencia media -0,08 semanas; IC95% (-0,68-0,53); 9 ECAs; 1441 participantes; $I^2=81\%$], bajo peso al nacer [RR 0,52; IC95% (0,20-1,37)]; 4 ECAs; 775 participantes; $I^2=65\%$] ni en el nacimiento pretérmino (RR 0,98; IC95% (0,77-1,26); 11 ECAs; 3.822 participantes; $I^2=33\%$). Paradójicamente, mientras que la suplementación de vitami-

na D a dosis ≤ 2000 IU/día se asoció a un menor riesgo de mortalidad fetal o neonatal [RR 0,35; IC95% (0,15-0,80)], con la suplementación a dosis superiores a >2000 IU/día no se obtuvo dicha asociación [RR 0,95; IC95% (0,59-1,54)] (Bi 2018).

En general, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 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 recién nacido. En cualquier caso, la presentación de alfacalcidol 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 puede dar lugar a un síndrome de estenosis aórtica supravalvular, 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 lactante (AEMPS).

Recientemente la AEMPS ha publicado una Nota Informativa motivada por 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 sigue la pauta de administración establecida en cada caso (Nota Informativa AEMPS 2019).



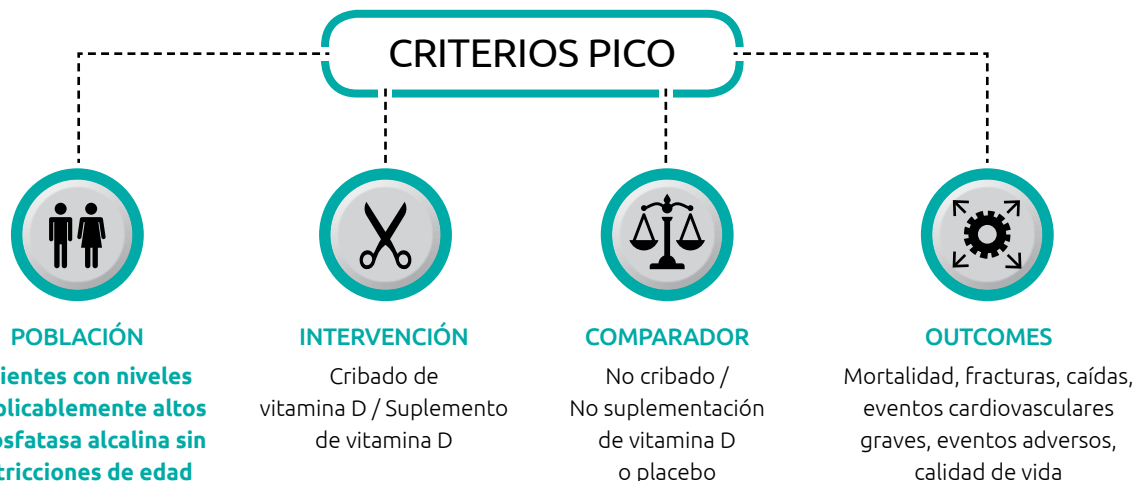
La evidencia acerca de si se debe suplementar vitamina D a todas las mujeres embarazadas para mejorar los resultados maternos y en el neonato es incierta. La suplementación de vitamina D durante el embarazo podría tener un efecto positivo en la incidencia de nacimiento pretérmino y en el riesgo de que el neonato presente bajo riesgo al nacer, sin embargo, estos hallazgos no se confirman en la revisión de Bi et al. que incluye un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados. La calidad de la evidencia para estas variables fue moderada según GRADE. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad fetal y neonatal ni edad gestacional. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en mortalidad fetal y neonatal ni en la edad gestacional. Existen muy pocos datos acerca de eventos adversos, por lo que se desconoce si la suplementación de vitamina D durante el embarazo es segura o no para el feto y neonato. El cribado rutinario de vitamina D en todas las mujeres embarazadas no parece estar justificado. El cribado de vitamina D podría estar justificado en aquellas mujeres embarazadas que presenten factores de riesgo adicionales de deficiencia de vitamina D.



Bibliografía

- 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):635-645. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0302.
- Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [acceso 15 marzo de 2019].
- De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Sao Paulo Med J* 2016;134(3):274-5. doi: 10.1590/1516-3180.20161343T2.
- Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. IOM (Institute of Medicine). Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
- Dietary reference values for vitamin D. European Food Safety Authority (EFSA); 2016. doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547.
- 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. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antenatal care for uncomplicated pregnancies. 2008.
- Vitamin D and Health. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN); 2016.
- Vitamina D: Casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).





La fosfatasa alcalina es un marcador de recambio óseo. La hiperfosfatasa o hiperfosfatasemia hace referencia a la elevación de los niveles séricos de dicho biomarcador en sangre, que acontece en patologías hepato biliarias, renales y óseas (Li 2014, Kalantar-Zadeh 2010). Niveles elevados de fosfatasa alcalina se asocian a su vez con niveles bajos de 25-OH-vitamina D. En este sentido, se sugiere que la vitamina D contribuiría a reducir de manera efectiva la fosfatasa alcalina, mejorando el recambio óseo (Lau 2014, Kalantar-Zadeh 2010).

La mayoría de estudios analizan la asociación entre los niveles de fosfatasa alcalina y variables de resultado como la mortalidad, eventos cardiovasculares y fracturas. La evidencia disponible indica que la fosfatasa alcalina podría constituir un indicativo de mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular. Sin embargo, no se encontró asociación entre los niveles de fosfatasa alcalina y los eventos cardiovasculares (Kalantar-Zadeh 2010, Owaki 2017, Fan 2017, Li 2014, Maruyama 2014). Por otro lado, los datos disponibles acerca de la asociación entre la fosfatasa alcalina y fracturas son escasos y provienen de estudios observacionales, por lo que no permiten extraer conclusiones al respecto (Maruyama 2014).

Existe muy poca evidencia acerca del efecto directo de la suplementación de vitamina D sobre los niveles de fosfatasa alcalina. En este sentido, Schwetz et al. llevaron a cabo un análisis post-hoc de un ECA doble ciego que analizaba el efecto de la suplementación de vitamina D (2.800 UI/día durante 8 semanas) vs. placebo en diferentes marcadores de recambio óseo en pacientes hipertensos con niveles bajos de vitamina D (<75 nmol/L). Se incluyeron 197 pacientes. Obtuvieron que la vitamina D no tenía un efecto significativo en las isoenzimas óseas de fosfatasa alcalina (efecto medio 0,013; IC95% (-0,029, 0,056; p= 0,533) (Schwetz 2017).

Fernández et al. llevaron a cabo una revisión con la evidencia disponible hasta el año 2015 acerca del efecto de la suplementación de vitamina D en adultos con epilepsia. Incluyeron 4 ECAs y 5 no aleatorizados, quasiexperimentales. La suplementación de vitamina D estuvo asociada a una reducción significativa de la fosfatasa alcalina (6 de 8 estudios) (Fernández 2018).

No se ha identificado de ningún estudio que correlacione la suplementación de vitamina D con variables finales como mortalidad, eventos cardiovasculares, etc. en pacientes con hiperfosfatasa.



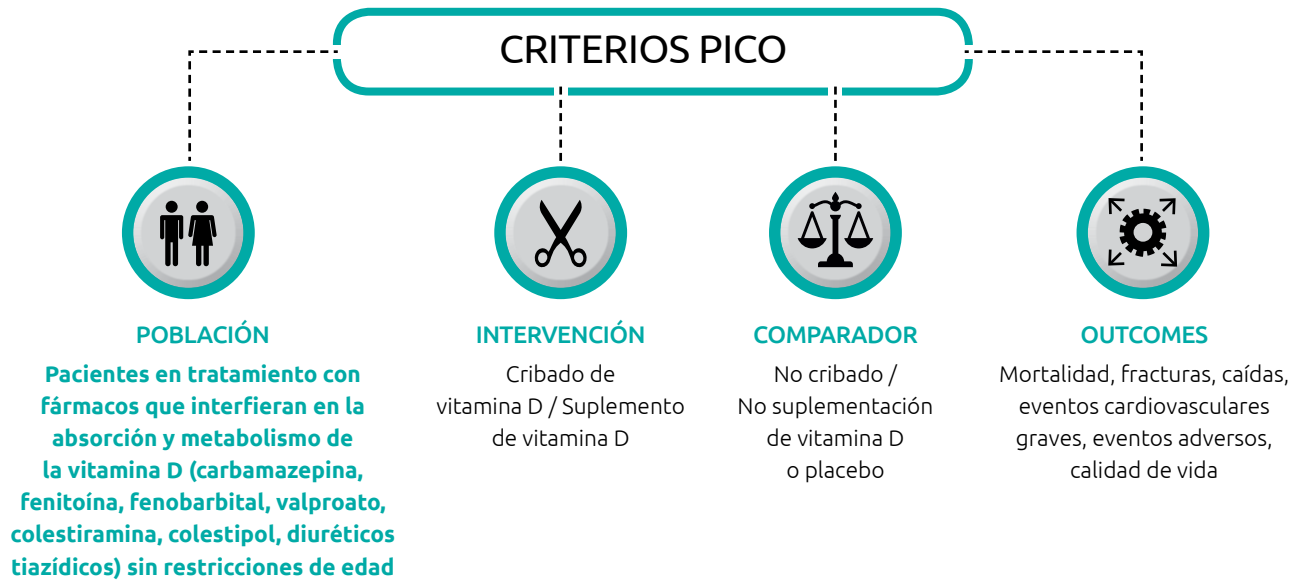


La suplementación de vitamina D parece conllevar una reducción de los niveles de fosfatasa alcalina (evidencia moderada). Sin embargo, se necesitan estudios que determinen en qué medida la suplementación de vitamina D podría afectar a variables clínicas de interés en pacientes con hiperfosfatasa. El cribado de vitamina D en pacientes con hiperfosfatasa no parece estar justificado.

Bibliografía

- Fan Y, Jin X, Jiang M, Fang N. Elevated serum alkaline phosphatase and cardiovascular or all-cause mortality risk in dialysis patients: A meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):13224. doi: 10.1038/s41598-017-13387-z.
- Fernandez H, Mohammed HT, Patel T. Vitamin D supplementation for bone health in adults with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia* 2018;59(4):885-896. doi: 10.1111/epi.14015.
- Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U, Hechter RC, Dukkipati R, Kovesdy CP. *Kidney Int Suppl* 2010;(117):S10-21. doi: 10.1038/ki.2010.189.
- Lau WL, Kalantar-Zadeh K. Towards the revival of alkaline phosphatase for the management of bone disease, mortality and hip fractures. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(8):1450-2. doi: 10.1093/ndt/gfu086.
- Li JW, Xu C, Fan Y, Wang Y, Xiao YB. Can serum levels of alkaline phosphatase and phosphate predict cardiovascular diseases and total mortality in individuals with preserved renal function? A systemic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(7):e102276. doi: 10.1371/journal.pone.0102276.
- Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, Yokoyama K, Hosoia T, Yokoo T, et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(8):1532-8. doi: 10.1093/ndt/gfu055.
- Owaki A, Inaguma D, Tanaka A, Shinjo H, Inaba S, Kurata K. Evaluation of the Relationship between the Serum Alkaline Phosphatase Level at Dialysis Initiation and All-Cause Mortality: A Multicenter, Prospective Study. *Nephron Extra* 2017;7(3):78-88. doi: 10.1159/000481409.
- Schwetz V, Trummer C, Pandis M, Grubler MR, Verheyen N, Gaksch M, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Bone Turnover Markers: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2017;9(5). pii: E432. doi: 10.3390/nu9050432.





Fármacos antiepilépticos

Algunos fármacos antiepilépticos como carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona y valproato se han visto asociados a una reducción de la densidad mineral ósea, por lo que individuos en tratamiento con dichos fármacos podrían presentar una mayor predisposición a presentar fracturas que la población general. Esto es debido a la interferencia de los mismos en el metabolismo de la vitamina D, mayoritariamente a través de enzimas del citocromo (Fernández 2018). En este contexto, con frecuencia se recomienda la suplementación de vitamina D de manera profiláctica en pacientes en tratamiento con antiepilépticos (Gröber 2012).

En la revisión Robien et al., 46 estudios (ningún ECA) analizaron el efecto de fármacos anticomiciales en las concentraciones de 25-OH-vitamina D. La mayoría de ellos obtuvieron que los pacientes que recibían fármacos antiepilépticos presentaban concentraciones inferiores de 25-OH-vitamina D en comparación con el grupo control; sin embargo, se observó gran variabilidad en los resultados (Robien 2013).

Fernández et al. realizaron una revisión de la evidencia disponible hasta el año 2015 acerca del efecto de la suplementación de vitamina D en adultos

en tratamiento con al menos un fármaco antiepiléptico. Seis estudios (2 ECAs, y 4 estudios cuasiexperimentales) analizaron variables relacionadas con la mineralización ósea, encontrando resultados dispares (Fernández 2018).

Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol)

Fármacos como la colestiramina o el colestipol pueden interferir en la absorción de vitamina D. Estos fármacos son resinas de intercambio iónico insolubles en agua que se unen a los ácidos biliares en la luz intestinal, formando un complejo no absorbible que es excretado por las heces. A su vez reducen la absorción de vitaminas liposolubles como la vitamina D.

En la revisión de Robien et al., 3 ECA analizaron su efecto sobre los niveles de vitamina D. Uno de ellos obtuvo diferencias estadísticamente significativas en la reducción de las concentraciones séricas de 25-OH-vitamina D en niños que recibían colestiramina 8 g/día en comparación con el grupo control. Los otros 2 ECAs no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de 25-OH-vitamina D en adultos que recibían colestiramina 24 g/día en comparación con el grupo control (Robien 2013).



Diuréticos tiazídicos

Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción renal de calcio, por lo que previenen la formación de cálculos renales en pacientes con hipercalcemia, entre otros efectos. Por ello, su combinación con suplementos de vitamina D podría producir una exacerbación de la hipercalcemia.

En la revisión de Robien et al., 4 estudios, entre ellos un ECA, analizaron el efecto de los diuréticos tiazídicos en las concentraciones séricas de 25-OH-vitamina D. Ninguno de los estudios obtuvo alteraciones significativas en las concentraciones de 25-OH-vitamina D debido al tratamiento con tiazidas. Se identificaron 3 casos de hipercalcemia en pacientes en tratamiento simultáneo con tiazidas y suplementos de calcio y vitamina D (3 mujeres de entre 78 y 88 años que recibieron hidroclorotiazida 25-50 mg/día, calcio 1,5-3,8 g/día y vitamina D 1.000-50.000 UI/día) (Robien 2013).

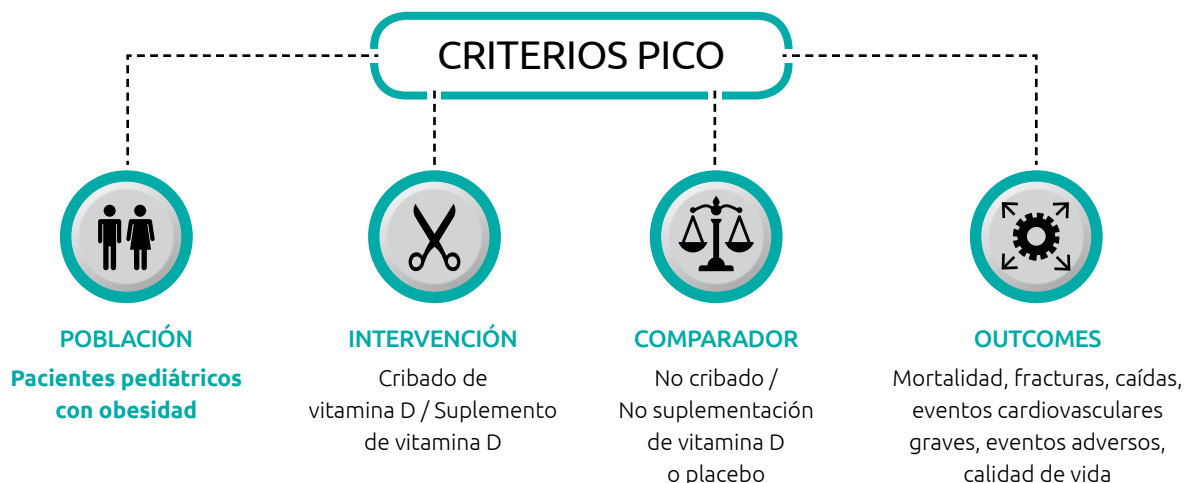
Bibliografía

- Fernandez H, Mohammed HT, Patel T. Vitamin D supplementation for bone health in adults with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia* 2018;59(4):885-896. doi: 10.1111/epi.14015.
- Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol* 2012;4(2):158-66. doi: 10.4161/derm.20731.
- Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract* 2013;28(2):194-208. doi: 10.1177/0884533612467824.



Los estudios que analizan el impacto de fármacos antiepilépticos y resinas de intercambio iónico sobre los niveles de 25-OH-vitamina D muestran resultados dispares. No se encontraron alteraciones significativas en las concentraciones de 25-OH-vitamina D tras el tratamiento con diuréticos tiazídicos. Los datos disponibles acerca del efecto de la suplementación de vitamina D sobre la mineralización ósea en pacientes en tratamiento con antiepilépticos no permiten extraer conclusiones firmes. La calidad de la evidencia fue baja o muy baja en general. La suplementación de vitamina D en pacientes en tratamiento con tiazidas puede conllevar situaciones de hipercalcemia. No se dispone de datos acerca del efecto de la suplementación de vitamina D en variables de relevancia clínica como fracturas óseas, eventos cardiovasculares, mortalidad, etc. en pacientes en tratamiento con dichos fármacos. Por tanto, el cribado en estos casos no parece estar justificado.





La obesidad constituye un factor de riesgo de deficiencia de vitamina D. Del mismo modo, se ha visto que los niveles de 25-OH-vitamina D son inferiores y que la deficiencia de vitamina D es más prevalente en niños con obesidad en comparación con niños sin obesidad (Cheng 2018, Cunha 2015).

La vitamina D es un compuesto liposoluble y por tanto se almacena en los adipocitos. Esto conlleva una reducción de la biodisponibilidad de vitamina D y hace que el hipotálamo genere una cascada de reacciones que lleva a incrementar el sentimiento de hambre y reducir el gasto de energía para compensar la falta de vitamina D. Por otro lado, también se incrementan los niveles de PTH, factor que promueve la lipogénesis y puede influir en el proceso de la adipogénesis. De forma general, el incremento de la grasa corporal puede agravar la deficiencia de vitamina D, lo que a su vez incrementa la acumulación de grasa (Cunha 2015).

En cuanto al efecto de la suplementación de vitamina D en pacientes pediátricos con obesidad, se dispone de 3 ensayos clínicos de un tamaño muy limitado. En uno de ellos, publicado en 2013, 35 adolescentes con obesidad fueron aleatorizados a recibir vitamina D (4.000 UI/día) o placebo. Los sujetos en el grupo de tratamiento presentaron concentraciones de 25-OH-vitamina D significativamente superiores a las del grupo control a los 6 meses desde el inicio del seguimiento, y la reducción de la insulina en ayunas a los 6 meses respecto al final fue significativamente superior para el grupo de tratamiento. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el índice de masa corporal, en los marcadores de

inflamación ni en las concentraciones plasmáticas de glucosa entre ambos grupos (Belenchia 2013)

Otro estudio publicado en 2014 incluyó a 50 personas con edades comprendidas entre 10-16 años con obesidad que fueron aleatorizadas a recibir 300.000 UI semanales de vitamina D₃ oral o placebo durante 12 semanas. No había diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los participantes. Los sujetos con suplementación de vitamina D₃ presentaron concentraciones de 25-OH-vitamina D significativamente superiores a las 12 semanas en comparación con el grupo control. Del mismo modo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la concentración sérica de triglicéridos e insulina al final del seguimiento. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a otras variables como índice de masa corporal, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL ni tensión arterial media al final del periodo de seguimiento (Kelishadi 2014).

Se dispone de otro ensayo clínico aleatorizado publicado en 2018 que incluyó un total de 29 niños con obesidad de raza afroamericana que recibieron 50.000 UI de ergocalciferol semanal o placebo durante 12 semanas. El cambio en la concentración de 25(OH)-D fue estadísticamente significativo para el grupo de tratamiento, pero no en el caso del grupo placebo. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el cambio de la insulina en ayunas ni en los parámetros lipídicos a las 12 semanas respecto a los niveles basales (Sethuraman 2018).



La Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Sociedad Americana de Endocrinología (SAE) sugieren que los niños con obesidad necesitarían una cantidad superior de vitamina D para satisfacer sus requerimientos, aunque indican que existe incertidumbre sobre su beneficio (Golden 2014, Holick 2011). Sin embargo, el *Institute of Medicine* (IOM) no encontró evidencia de que en personas obesas el aumento de la ingesta de calcio y vitamina D por encima de las recomendaciones dirigidas a personas no obesas pueda conllevar beneficio a nivel óseo ni tampoco a otros niveles. Por otra parte, identificaron estudios en los que manteniendo una ingesta de vitamina D constante, una pérdida modesta de peso conllevó un incremento de los niveles de 25-OH-vitamina D, siendo el incremento en la 25-OH-vitamina D proporcional a la pérdida de peso (IOM 2011, Rosen 2012).

En cuanto a la monitorización de 25-OH-vitamina D, la SAE sí recomienda el cribado de vitamina D en niños con obesidad (Holick 2011). No obstante, la AAP no recomienda el cribado rutinario de deficiencia de vitamina D en niños con obesidad y sin otros factores de riesgo de déficit de vitamina D, debido a que encontraron que la evidencia sobre el coste-beneficio de dicha práctica en cuanto a la reducción del riesgo de fractura era insuficiente. Se indica que el cribado estaría justificado en niños que presenten condiciones asociadas a una masa ósea reducida y/o fracturas recurrentes (Golden 2014). La IOM no establece recomendaciones al respecto (IOM 2011).



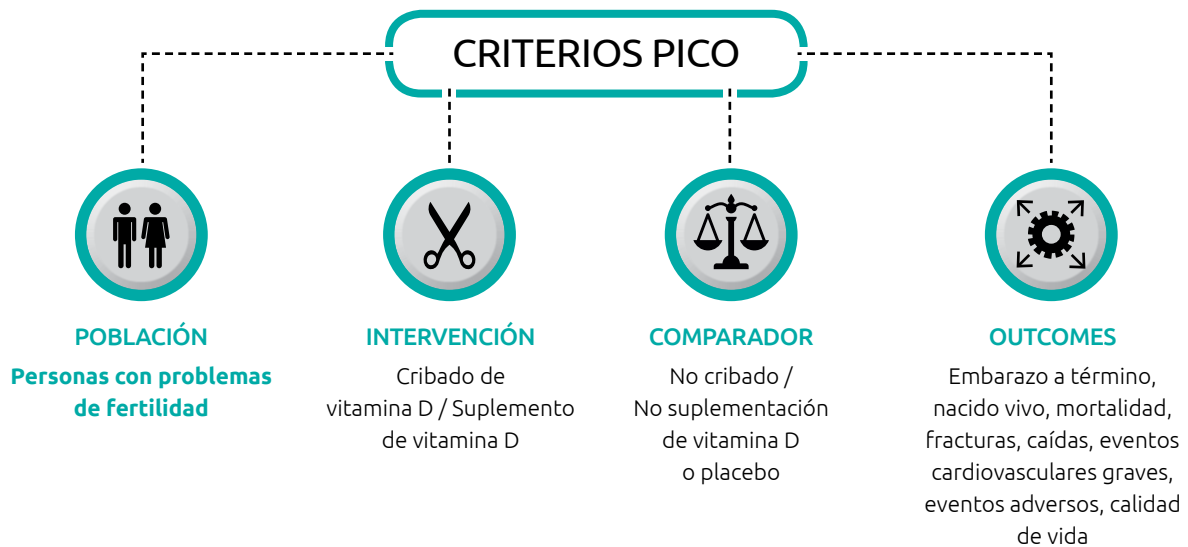
En general, en niños con obesidad y sin otros factores de riesgo, la evidencia disponible no permite concluir que la suplementación de vitamina D conlleve beneficio en cuanto a mejoría en el perfil lipídico. Su efecto en cuanto al perfil insulínico es inconsistente. No se dispone de información sobre el efecto de la vitamina D en la aparición de eventos cardiovasculares. En general, de forma previa a plantear la suplementación de vitamina D, sería preciso establecer medidas no farmacológicas como una actividad física regular y una dieta equilibrada que incluya alimentos ricos en vitamina D. La monitorización y suplementación de vitamina D en pacientes pediátricos con obesidad y sin otros factores de riesgo no estaría justificada. Dichas prácticas deberían restringirse a niños con otros factores de riesgo adicionales además de obesidad.



Bibliografía

- Cheng L. The Convergence of Two Epidemics: Vitamin D Deficiency in Obese School-aged Children. *J Pediatr Nurs* 2018;38:20-6. doi: 10.1016/j.pedn.2017.10.005.
- Cunha KA, Magalhães EI, Loureiro LM, Sant'Ana LF, Ribeiro AQ, Novaes JF. Calcium intake, serum vitamin D and obesity in children: is there an association?. *Rev Paul Pediatr* 2015;33(2):222-9. doi: 10.1016/j.rpped.2015.03.001.
- Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97(4):774-81. doi: 10.3945/ajcn.112.050013.
- Kelishadi R, Salek S, Salek M, Hashemipour M, Movahedian M. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(1):28-34. doi: 10.1016/j.jped.2013.06.006.
- Sethuraman U, Zidan MA, Hanks L, Bagheri M, Ashraf A. Impact of vitamin D treatment on 25 hydroxy vitamin D levels and insulin homeostasis in obese African American adolescents in a randomized trial. *J Clin Transl Endocrinol* 2018;12:13-19. doi: 10.1016/j.jcte.2018.03.002.
- Golden, N. H., Abrams, S. A., & Committee on Nutrition (2014). Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*, 134(4), e1229-1243. doi: 10.1542/peds.2014-2173
- 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. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. IOM (Institute of Medicine). Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
- Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1146-52. doi: 10.1210/jc.2011-2218.





Se sugiere que la deficiencia de vitamina D podría estar asociada a una mayor probabilidad de presentar alteraciones en la implantación del embrión, complicaciones obstétricas como preeclampsia y restricción del crecimiento fetal (Chu 2018).

Se dispone de una revisión sistemática publicada en 2016 que analizó la asociación entre la concentración de 25-OH-vitamina D y los resultados de la fertilización in vitro. Se incluyeron 6 estudios de cohortes (no se identificó ningún ensayo clínico) que comparaban los resultados en mujeres con infertilidad sometidas a fertilización in vitro que presentaban niveles de 25-OH-vitamina D inferiores a 20 ng/ml frente a aquellas con niveles iguales o superiores a 20 ng/ml. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la probabilidad de embarazo (n=5 estudios, 1.238 mujeres). La probabilidad de nacidos vivos fue significativamente inferior en el grupo de niveles bajos de vitamina D [n=3 estudios, 655 mujeres, RR 0,75 IC95% (0,61-0,93), I²=0%] (Ly 2016). El resultado obtenido en esta última variable se debe mayoritariamente al trabajo de Polyzos et al., el único estudio en el que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de nacidos vivos. Sin embargo, tal y como indican los autores de dicho trabajo, el resultado que obtuvieron para la variable de nacidos vivos no resulta fiable, ya que no se disponía de información acerca de los niveles de 25-OH vitamina D de las mujeres durante el segundo y tercer trimestre de embarazo ni tampoco acerca de si las mujeres recibieron o no suplementación durante este periodo (Polyzos 2014).

Otra revisión publicada en 2018 obtuvo una mayor probabilidad de nacidos vivos en las mujeres sin déficit ni insuficiencia de vitamina D respecto a aquellas con déficit o insuficiencia de vitamina D [n=7 estudios, 2.026 mujeres, OR 1,33 IC95% (1,08-1,65), I²=5%]. Del mismo modo, obtuvieron que la probabilidad de obtener un test de embarazo positivo era significativamente superior en mujeres sin déficit ni insuficiencia de vitamina D [n=5 estudios, 1.700 mujeres, OR 1,34 IC95% (1,04-1,73), I²=21%]. Hubo una mayor probabilidad de embarazo clínico en mujeres sin déficit ni insuficiencia de vitamina D [n=11 estudios, 2.700 mujeres, OR 1,46 IC95% (1,05-2,02), I²=61%], aunque la heterogeneidad es elevada, lo que reduce la confianza en el estimador. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de aborto [n=6 estudios, 1.635 mujeres, OR 1,12 IC95% (0,81-1,54), I²=0%]. La revisión incluyó únicamente estudios observacionales. No se identificó ningún ensayo clínico que cumpliera los criterios de inclusión (Chu 2018).

Sin embargo, el interés reside en analizar el efecto de la suplementación de vitamina D en cuanto a la probabilidad de presentar embarazo a término y nacidos vivos en mujeres con problemas de fertilidad. En este sentido, tan sólo se han identificado 2 ensayos clínicos. Uno de ellos es un ensayo clínico aleatorizado publicado en 2017 que incluía a 68 mujeres con síndrome de ovario poliquístico y déficit de vitamina D. Los sujetos recibieron 50.000 UI de vitamina D₃ oral o placebo semanal durante 8 semanas. La suplementación de vitamina D estuvo asociada a una reducción significativa de los



niveles séricos del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), lo que se sugiere que puede contribuir a un efecto beneficioso en mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico. La reducción de VEGF se relacionó de manera significativa con reducción de los triglicéridos, pero no con la reducción de los intervalos intermenstruales ni con otros parámetros clínicos ni bioquímicos asociados al síndrome de ovario polisquístico. Por otro lado, no se analizó el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la probabilidad de embarazo (Irani 2017).

Se dispone de otro ensayo clínico aleatorizado doble ciego que incluyó a 40 mujeres entre 18-40 años diagnosticadas de infertilidad y síndrome de ovario poliquístico que eran candidatas a fertilización in vitro. Las participantes recibieron 50.000 UI de vitamina D o placebo cada 2 semanas durante 8 semanas. No se identificaron eventos adversos durante el estudio. La suplementación de vitamina D conllevó diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo en cuanto a reducción de niveles de insulina, colesterol total y colesterol LDL. Por otro lado, la vitamina D conllevó una reducción estadísticamente significativa de la hormona anti-Mülleriana, el efecto opuesto al deseado. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a glucosa en ayunas, triglicéridos, colesterol VLDL ni colesterol HDL. El estudio no analizó el efecto de la suplementación de vitamina D sobre el resultado de la fertilización in vitro, como probabilidad de embarazo o nacidos vivos (Dastorani 2018).



La evidencia sobre la relación entre los niveles de 25-OH vitamina D y la probabilidad de embarazo y nacidos vivos proviene únicamente de estudios observacionales. No se dispone de ensayos clínicos al respecto, por lo que los resultados obtenidos deben considerarse con cautela.

Del mismo modo, los estudios disponibles plantean dudas sobre la fiabilidad en la estimación de la variable referente a la probabilidad de nacidos vivos. Se desconoce el efecto derivado de la suplementación de vitamina D en la probabilidad de embarazo y en la probabilidad de que el nacimiento llegue a término. Por tanto, con la evidencia disponible hasta la fecha, la monitorización y suplementación de vitamina D en mujeres con problemas de fertilidad no estaría justificada.



Bibliografía

- Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2018;33(1):65-80. doi:10.1093/humrep/dex326.
- Lv SS, Wang JY, Wang XQ, Wang Y, Xu Y. Serum vitamin D status and in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293(6):1339-45. doi: 10.1007/s00404-016-4058-1.
- Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, Schiettecatte J, Van Landuyt L, Camus M, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2014;29(9):2032-40. doi: 10.1093/humrep/deu156.
- Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Irani S, Rosenwaks Z, Tal R. Vitamin D Decreases Serum VEGF Correlating with Clinical Improvement in Vitamin D-Deficient Women with PCOS: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2017;9(4). pii: E334. doi: 10.3390/nu9040334.
- Dastorani M, Aghadavod E, Mirhosseini N, Foroozanfard F, Zadeh Modarres S, Amiri Siavashani M, et al. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;16(1):94. doi: 10.1186/s12958-018-0413-3.



CRITERIOS PICO



Determinación de vitamina D en el contexto de la valoración nutricional

El 80-90% del contenido de vitamina D presente en el organismo proviene de síntesis endógena a través de la exposición de la piel a radiación ultravioleta, por lo que la exposición solar es el mayor determinante de las concentraciones circulantes de 25-OH-vitamina D. Tan sólo un 10-20% del contenido de vitamina D se obtiene a través de la ingesta (Busturia 2012).

La vitamina D es un micronutriente, por lo que la ingesta diaria recomendada de la misma es del orden de microgramos. Es un componente liposoluble y por tanto se puede encontrar en alimentos grasos como el pescado graso, hígado, carne, yema de huevo, leche, margarina y mantequilla, entre otros (EFSA 2016).

En general, en personas sin factores de riesgo de deficiencia de vitamina D, la cantidad de vitamina D obtenida a través de la exposición solar y una alimentación equilibrada sería suficiente para cubrir las necesidades. Únicamente concentraciones de 25-OH-vitamina D por debajo de 12 ng/ml conllevarían riesgo de presentar alteraciones en la mineralización ósea. Del mismo modo, el desarrollo de situaciones de mayor gravedad como raquitismo en niños y osteomalacia en adultos requeriría que la deficiencia de vitamina D fuese mantenida durante un periodo de tiempo prolongado (IOM 2011, Manson 2016).



Como ya se ha comentado a lo largo del informe, la monitorización y suplementación de vitamina D únicamente conllevaría beneficio en situaciones muy concretas. La determinación de 25-OH-vitamina D de manera sistemática en el contexto de valoración nutricional no estaría justificada. En el ámbito de la valoración nutricional, dicha determinación debería restringirse a aquellas personas en las que coexistan factores de riesgo de deficiencia de vitamina D en las cuáles la suplementación de la misma haya mostrado beneficio clínico y que se han identificado a lo largo del informe.



Bibliografía

- Busturia MA. Vitamina D: visión desde el laboratorio. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3 (Suppl). doi:10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2012.Apr.99.
- Dietary reference values for vitamin D. European Food Safety Authority (EFSA); 2016. doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547.
- Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. IOM (Institute of Medicine). Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
- 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. doi: 10.1056/NEJMp1608005.



Propuesta Grupo MAPAC

Cribado y suplementación de Vitamina D

Se plantea que al solicitar una determinación de vitamina D a laboratorio, obligatoriamente haya que seleccionar el motivo de la solicitud:

Por favor, señale la finalidad de la solicitud de determinación de vitamina D:

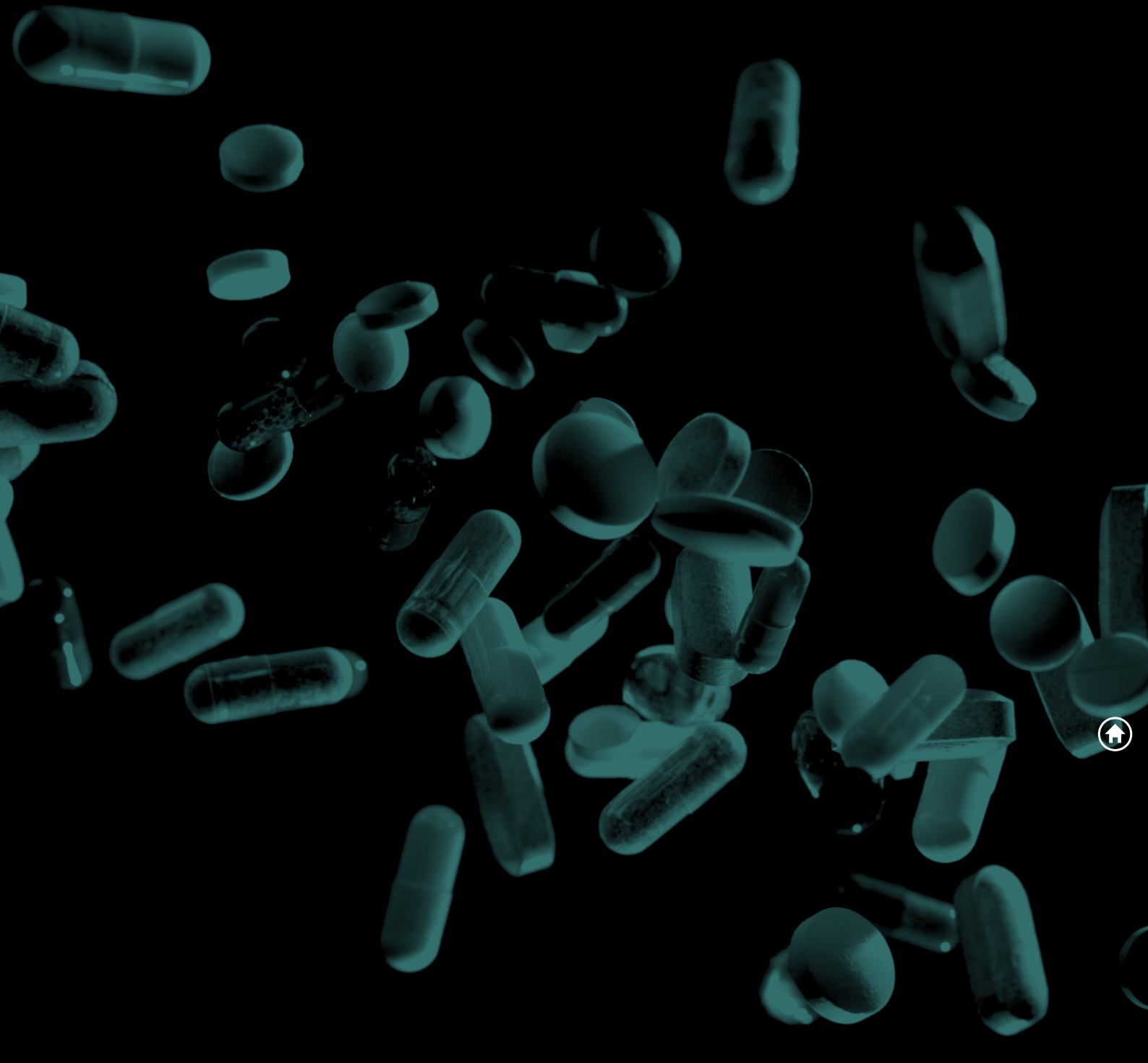
- Diagnóstico diferencial de hiperparatiroidismo primario/secundario.
- Posible hipoparatiroidismo, hipo/hipercalcemia o hipo/hiperfosfatemia.
- Síndrome de malabsorción.
- Pacientes mayores de 65 años institucionalizados, que no salen del domicilio o que presentan hospitalizaciones prolongadas.
- Otro motivo.

En caso de seleccionar "Otro motivo", obligatoriamente habría que justificar la petición a texto libre. A la vez, se visualizaría una leyenda que dijera:

Actualmente no existe evidencia suficiente que justifique el cribado de vit D en las siguientes situaciones:

- Población general asintomática sin factores de riesgo
- Población de edad avanzada no institucionalizada
- Insuficiencia renal sin alteraciones paratiroides graves o progresivas
- Insuficiencia hepática
- Osteoporosis, osteopenia u osteomalacia
- Elevación de fosfatasa alcalina
- Embarazo en mujeres sin factores de riesgo
- Administración de antiepilépticos, colestiramina, colestipol o diuréticos tiazídicos
- Obesidad infantil
- Personas con problemas de fertilidad
- Valoración nutricional en personas sin factores de riesgo de deficiencia de vitamina D





Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

Sección de Innovación y Organización

ISSN 2695-9135. **Información** Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea. Calle Tudela 20, planta 1. 31003 Pamplona. **Teléfono** +34 848428176 **E-mail** secinnorg@navarra.es **Web** www.sieci.navarra.es **Comité editorial Presidente** Juan Erviti López **Vocales** Jon Ariceta Iraola, Elena Antoñanzas Baztán, M^a Carmen Bacaicoa Saralegui, Federico Bolado Concejo, M^a Concepción Celaya Lecea, Nuria Chivite Fernández, Iñaki Elejalde Guerra, Daniel Etxeberria Lekuona, Inmaculada Gimena Ramos, Helena Gómez Herrero, Javier González Arteaga, Javier Gorricho Mendivil, Javier Herrera Cabezón, Ainhoa Iceta Lizarraga, Jesús Jiménez Calvo, Javier Lafita Tejedor, Leire Leache Alegría, Óscar Lecea Juárez, Julián Libroero López, Ana Mateo Cervera, Javier Martínez de Morentin, Nicolás Martínez Velilla, Manuel Montesino Semper, Marian Nuin Villanueva, Ana Otamendi Murillo, Luisa Pérez Ayerra, Adriana Rivero Marcotegui, Isabel Rodrigo Rincón, Javier Royo Moya, Ángel Sampérez Legarre, Eva Turumbay Ramírez, Francisco Javier Turumbay Ranz, Jesús Zabaleta Jurío. **Editor** Luis Carlos Saiz Fernández.