

Jódar Gimeno E

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica - Hospital Universitario Quirón - Madrid
Profesor de Medicina - Universidad Europea de Madrid

Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D. Guías internacionales y nacionales

Correspondencia: Esteban Jódar Gimeno - c/Diego de Velázquez, 2 - 28223 Pozuelo de Alarcón - Madrid (España)
Correo electrónico: esteban.jodar@quiron.es

Introducción

El sistema hormonal D, a pesar de ser conocido desde hace más de un siglo, ha sido ignorado hasta hace relativamente pocos años. Prueba de ello es su aún errónea denominación como "vitamina D". Desde finales de los años 90 y con el cambio de siglo, el interés y los potenciales efectos benéficos de su suplementación y/o reemplazo han crecido enormemente, pasándose de recomendar unas dosis que empíricamente evitaban el raquitismo infantil, a llegar a recomendar megadosis.

El mejor conocimiento de sus efectos beneficiosos y de sus potenciales riesgos llevó a recomendar ingestiones limitadas por el *Institute of Medicine* en 2010 claramente inferiores a las recomendadas por otras sociedades científicas. Desde entonces persiste la controversia sin una respuesta clara que intentaremos resumir en este artículo.

Declaración española sobre la vitamina D en el manejo de la osteoporosis de 9 de marzo de 2006

El interés sobre los efectos de la vitamina D y la situación de déficit en amplios sectores de la población, tanto osteoporótica como aparentemente sana, comienza en nuestro país con una declaración genérica por parte de varias sociedades científicas implicadas en el manejo de la osteoporosis, consensuada en 2006 y publicada en 2007¹. En ésta se proponen medidas para conocer su impacto y corregir sus déficits.

Documento de posición de la IOF (*International Osteoporosis Foundation*) sobre recomendaciones de vitamina D en adultos mayores

En un documento publicado en 2010, la IOF (*International Osteoporosis Foundation*) recomienda niveles superiores a 30 ng/ml (75 nmol/L) de 25(OH) vitamina D, requiriéndose para alcanzar dicho umbral suplementaciones de entre 800 y 1.000 UI/día (20-25 µg/día) en la mayoría de la población, aunque se contempla que la suplementación con vitamina D podría alcanzar las 2.000 UI/día en determinados individuos; entre otros, obesos, osteoporóticos, con exposición solar limitada (por ejemplo, institucionalizados), con problemas de absorción, etc.²

Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D

Varios años después de la declaración previa, y esta vez liderado por la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) e incluyendo representantes de hasta otras 11 sociedades científicas implicadas en el manejo de esta situación (Asociación Española para el Estudio de la Menopausia; Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Oseas, Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas, Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad

Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Reumatología, Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física y la Sociedad Iberoamericana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral) se elaboró un documento en el que se recomendaban concentraciones óptimas de 25OH vitamina D entre 30 y 75 ng/ml, y se consideraban como claramente patológicos niveles inferiores a 20 ng/ml. Se reconocía la existencia de niveles insuficientes en amplios sectores de la población (del 30% en jóvenes al 87% en ancianos institucionalizados) ante la ausencia de suplementación en alimentos de consumo común y la limitada exposición solar. En dicho documento se recomendaban suplementos de vitamina D₂ o D₃ de 800-1.000 UI/día para ancianos y personas con osteoporosis (600-800 UI/día para mujeres post-menopáusicas)³.

Recomendaciones del *Institute of Medicine (IOM)*

En medio de un creciente interés por los efectos beneficiosos de la hormona D en la salud ósea, muscular e incluso extra-esquelética que estaban llevando a proponer dosis progresivamente mayores de suplementos dietéticos –hasta alcanzar una ingestión de 2.000 UI o más al día–, el organismo encargado de sentar las ingestiones dietéticas de referencia en los Estados Unidos, el *Institute of Medicine (IOM)*, publicó unas recomendaciones claramente restrictivas que enfriaron la euforia general sobre la vitamina D. Se basan en los requerimientos promedios estimados (*EAR*; *Estimated Average Requirements*) para conseguir una concentración de 25OH vitamina D de 16 ng/ml, que bastaría para las necesidades del 50% de la población, y los márgenes de ingestión dietética recomendada (*Recommended Dietary Allowances, RDA*) para alcanzar 20 ng/ml de 25OH vitamina D, que bastaría para cubrir las necesidades del 97,5% de la población americana aparentemente sana^{4,6}. Sus márgenes de ingestión dietética recomendada (*Recommended Dietary Allowances, RDA*) para alcanzar tales cifras fueron sólo de 600 UI/día para la mayoría de la población americana, llegando a 800 UI/día sólo para mayores de 70 años, si bien se reconoce que las ingestiones máximas tolerables se sitúan en las 4.000 UI/día. Estas recomendaciones se basan en la ausencia de pruebas de beneficios de concentraciones de 25OH vitamina D sérica superiores a 20 ng/ml y por los potenciales riesgos –nefrolitiasis y daños tisulares– que acaban con la teoría “más es mejor” imperante hasta aquel momento⁴.

En cuanto a las ingestiones diarias necesarias para alcanzar esos niveles adecuados en sangre, el *IOM* señala una curva dosis respuesta entre ingestión y valores plasmáticos asociados que se resume en la siguiente fórmula^{4,7,8}:

$$25\text{OH vitamina D en sangre (nmol/l)} = 9,9 \times \ln(\text{ingestión total de vitamina D (IU/día)})$$

$$25\text{OH vitamina D en sangre (ng/ml)} = 24,75 \times \ln(\text{ingestión total de vitamina D (IU/día)})$$

Por lo que unas 100 UI/día de vitamina D₂ (ergosterol) o D₃ (colecalfiferol) subiría la concentración de 25OH vitamina D aproximadamente 3,25 ng/ml y unas 800 UI/día de vitamina D₂ o D₃ subiría unos 26 ng/ml las concentraciones de 25OH vitamina D.

Recomendaciones y guía de práctica clínica de la *Endocrine Society* norteamericana

Sólo unas pocas semanas antes del informe de la *IOM* para personas aparentemente sanas, la Sociedad Norteamericana de Endocrinología (*Endocrine Society*) liberaba una guía de práctica clínica mucho más intervencionista y más favorable a la suplementación en busca de beneficios esqueléticos⁹. Recomiendan suplementos de vitamina D₂ (ergosterol) o D₃ (colecalfiferol) –tras medida de 25OH vitamina D con un test fiable– en todos los sujetos deficientes. Para adultos de más de 18 años se recomienda una ingestión de al menos 600 UI/día de vitamina D₂ o D₃ para maximizar la función ósea y muscular. No obstante, se consideran niveles óptimos de 25OH vitamina D aquéllos superiores a 30 ng/ml, para lo que podrían ser necesarios ingestiones de al menos 1.500-2.000 UI/día de vitamina D¹⁰. A partir de los 70 años, la *Endocrine Society* recomienda al menos 800 UI/día, reconociendo que para alcanzar su objetivo de 25OH vitamina D superior a 30 ng/ml pueden precisarse 1.500 a 2.000 UI/día de vitamina D₂ o D₃. En poblaciones especiales como obesos, uso de anti-comiciales, glucocorticoides, antifúngicos o anti-virales para el VIH, pueden ser precisas dosis de 2 a 3 veces superiores.

La citada guía⁹ recomienda como terapia para parientes deficientes en vitamina D las siguientes dosis:

- Bebés y niños de hasta 1 año deficientes en vitamina D: 2.000 UI/día de vitamina D₂ o D₃ o 50.000 UI de vitamina D₂ o D₃ semanales durante 6 semanas para alcanzar las cifras objetivo de 25OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 400-1.000 UI/día.

- Para chicos entre 1 a 18 años deficientes en vitamina D: 2.000 UI/día de vitamina D₂ o D₃ o 50.000 UI de vitamina D₂ o D₃ semanales durante 6 semanas para alcanzar las cifras objetivo de 25OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 600-1.000 UI/día.

- Para adultos deficientes en vitamina D: 50.000 UI de vitamina D₂ o D₃ semanales durante 8 semanas para alcanzar las cifras objetivo de 25OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 1.500-2.000 UI/día.

- Para obesos, pacientes con malabsorción y pacientes tratados con fármacos que afectan el metabolismo de vitamina D: 6.000 a 10.000 UI/día de vitamina D₂ o D₃ para alcanzar las cifras objetivo de 25OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 3.000-6.000 UI/día.

- La dosis máxima tolerable de mantenimiento de vitamina D₂ o D₃ –que no debería superarse sin supervisión médica– sería 1.000 UI/día para bebés hasta los 6 meses, 1.500 UI/día para niños de 6 a 12 meses, al menos 2.500 UI/día para niños de entre 1 a 3 años, 3.000 UI/día para niños de 4 a 8 años y 4.000 UI/día para mayores de 8 años. No obstante, la propia guía reconoce que pueden ser precisas dosis de 2.000 UI/día en niños hasta un año, 4.000 UI/día para niños entre 1 y 18 años y hasta 10.000 UI/día en mayores de 18 años para corregir la deficiencia de vitamina D.

Estas recomendaciones se basan en la asunción de que la relación entre la dosis recibida de vitamina D₂ y/o D₃ y la respuesta de 25OH vitamina D sérica se ajusta a una recta de regresión con una relación constante en la que por cada 100 UI/día de vitamina D ingerida, 25OH vitamina D aumenta 1 ng/ml (2,5 nmol/l)^{9,11}.

La controversia entre las recomendaciones de la *Endocrine Society* y del *Institute of Medicine*

En los meses siguientes a la aparición de las recomendaciones del *IOM* y la *Endocrine Society* se inició una polémica que aun se mantiene y que se centra en los valores de 25OH vitamina D recomendados como diana y en el reconocimiento o no de la existencia de beneficios extra-esqueléticos de ingestiones más elevadas de vitamina D^{5,11,12}.

La diferencia fundamental entre ambas asociaciones se refiere a la población para la que se hacen las recomendaciones, que para el *Institute of Medicine* son personas aparentemente sanas sin patologías o déficits conocidos en los que no abundan las pruebas de beneficios, especialmente extra-esqueléticos, de ingestas elevadas de vitamina D, mientras que la Guía de Práctica Clínica de la *Endocrine Society* se enfocan a pacientes con osteoporosis y otras condiciones de riesgo de déficit de vitamina D por lo que parece razonable que los objetivos y dosis sean más elevados. La *Endocrine Society*, además, interpreta de forma más favorable las evidencias sobre los beneficios óseos, musculares y extra-esqueléticos, aunque reconoce que las pruebas sobre estos últimos no bastan para recomendar suplementos de vitamina D en la prevención o tratamiento de condiciones tales como la hipertensión arterial, la diabetes, diferentes cánceres o múltiples enfermedades autoinmunes.

Recomendaciones posteriores a la controversia *Institute of Medicine-Endocrine Society*

En 2012, muchos de los firmantes de la guía de práctica clínica de la *Endocrine Society* publican una nueva revisión de sus recomendaciones¹³ en la que se discute el mejor parámetro para definir la concentración óptima de 25OH vitamina D –probablemente mejor las concentraciones en poblaciones que mantienen hábitos de vida ancestrales como los aborígenes o los masai, el menor volumen de osteoide que los valores de PTH muy dependientes de edad, sexo y función renal entre otros–, los beneficios esqueléticos, musculares y para la salud general de concentraciones de 25OH vitamina D superiores a 30 ng/ml y se señalan las diferencias entre recomendaciones para población general sana y para pacientes osteoporóticos.

Posteriormente al cruce de artículos mencionado, se produjo la recomendación relativa al uso de calcio y vitamina D del *U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)*¹⁴. El *USPSTF* es el organismo norteamericano encargado de hacer recomendaciones sobre la eficacia de servicios preventivos específicos para pacientes sin signos o síntomas de dichas patologías. Sus recomendaciones, basadas en la revisión

sistemática de las publicaciones disponibles y su meta-análisis para personas sin osteoporosis ni déficit de vitamina D conocido, son:

- No hay pruebas de la eficacia de los suplementos de calcio y vitamina D para prevenir fracturas.
- Tampoco las hay para recomendar dosis mayores de 400 UI/día de vitamina D₂ o D₃ junto a más de un gramo de calcio en la prevención primaria de fracturas, salvo en ancianos ingresados en residencias de pacientes crónicos.

Reglas para el cálculo de la dosis de reemplazo de vitamina D

Como ya se ha comentado, el *IOM* y la *Endocrine Society* basan sus recomendaciones de reemplazo de vitamina D en distintas asunciones entre la relación existente entre la dosis de vitamina D recibida y la respuesta de 25OH vitamina D sérica (ver antes). En un estudio con ingestiones bajas de vitamina D (800 UI/día) administradas a ancianos institucionalizados durante 16 meses con hipovitaminosis D severa, la curva dosis respuesta hallada fue de 3,6 ng/ml por cada 100 UI/día, casi 4 veces superior a la predicha por la *Endocrine Society*. Usando la ecuación de regresión del *IOM*, el valor predicho fue de 26 ng/ml para la ingesta de 800 UI/día, similar al observado de 31,9 ng/ml y claramente superior al predicho por la regla de la *Endocrine Society* (un aumento de 8 ng/ml)^{7,8}.

A raíz de esta observación y con el objetivo de confirmar la adecuación de las reglas de la relación de dosis-respuesta de ambas asociaciones, se ha estudiado los 41 trabajos disponibles en los que las dosis diarias administradas eran inferiores a 2.000 UI/día, con duración mayor de 3 meses y con medidas basales y finales de 25OH vitamina D. Los cambios en ésta se compararon con los predichos por las fórmulas de la *IOM*, de la *Endocrine Society* (ver antes), así como la ecuación de regresión del *Vitamin D Supplementation in Older Subjects (ViDOS)* ($25\text{OHD (nmol/l)} = 54,5 + 24,6 \times \text{dosis}/1.000 - 2,5 \times \text{dosis}^2/1.000^2$)¹⁵. La constante de la relación observada fue 2,12 (1,76-2,48) ng/ml (5,3 nmol/l) por cada 100 UI/día de ingestión. Esto es, en promedio el doble de la predicha por la regla de la *Endocrine Society*. Las diferencias en porcentaje entre el valor esperado y el observado fueron: *IOM* - 7%; *ViDOS* + 2 y *ES* - 21%, por lo que los autores proponen que la regla de la *Endocrine Society* debería doblarse (un aumento de 2 ng/ml por cada 100 UI/día)¹⁶.

En cualquier caso, la mayoría de recomendaciones de reemplazo de vitamina D hacen mención al uso de dosis diarias, semanales o mensuales puesto que recientes evidencias han demostrado que la administración de megadosis anuales de vitamina D (500.000 UI/anales de colecalciferol) se asoció a un aumento del riesgo de caídas del 15% y de fracturas del 26% en mujeres de más de 70 años¹⁷. Datos similares se han publicado en varones ancianos aparentemente sanos¹⁸.

La mayoría de los datos disponibles y las recomendaciones de las sociedades científicas se basan en la administración de suplementos orales de vitamina D₃ (colecalciferol) o D₂ (ergocalciferol). No obstante, las formulaciones disponibles en cada

país son diferentes. Un estudio en población general ha evaluado la eficacia y seguridad de la administración de 50.000 UI/mensuales de vitamina D₃; en el conjunto de pacientes, la inmensa mayoría alcanzaron concentraciones superiores a 20 ng/ml y más de ¾ valores entre 20-50 ng/ml. En este estudio no se identificaron efectos adversos significativos¹⁹. Por otra parte, en sujetos sanos se ha comprobado que calcifediol es entre 4 y 5 veces más efectivo que vitamina D₃ para aumentar las concentraciones séricas de 25OH vitamina D²⁰, por lo que en caso de seleccionar calcifediol deben darse dosis entre 4 y 5 veces más bajas. Debe recordarse de que para obtener los beneficios para la salud de los suplementos de vitamina D está indicado mantener el tratamiento con vitamina D₂, D₃ o calcifediol mientras persistan los factores predisponentes al desarrollo de este déficit, lo que en la mayoría de los casos supondrá un tratamiento indefinido.

Por otra parte, si se está tratando la deficiencia de vitamina D, debemos conocer la respuesta al tratamiento, con vistas al cambio de régimen o a su intensificación. Es necesario tener en cuenta la variabilidad estacional y el uso de fármacos que pueden alterar la tasa de respuesta (como corticoides o inductores hepáticos). El control anual está indicado para ajustar la pauta de tratamiento. También recientemente se ha comunicado la posibilidad de un mayor riesgo de litiasis y de hipercalemia mayor del esperado²¹.

En resumen, aunque existe un acuerdo general en cuanto a la prevalencia elevada del déficit de vitamina D, especialmente en algunas poblaciones como los osteoporóticos y ancianos, hay diferencias amplias en cuanto a las dosis recomendadas de reemplazo y a su suplementación. Como norma general razonable, 800-1.000 UI/día de ergocalciferol o colecalciferol diarias o sus equivalentes semanales o mensuales pueden recomendarse. Calcifediol a dosis 4-5 veces inferiores también es una aproximación razonable. Teniendo en cuenta que hay una correlación entre el número de UIs administradas y el nivel sérico de 25OH vitamina D alcanzado, la dosis más alta de ese rango (1.000 UI/día) podría aumentar la probabilidad de que los individuos alcanzaran valores superiores a 30 ng/ml. Además, se podría considerar administrar a determinados individuos y/o en determinadas circunstancias dosis de suplementación de hasta 2.000 UI/día.

Bibliografía

1. Quesada JM, Jodar E, Sánchez C, Pérez-López F, Díaz-Curiel M, Herrera A, et al. Declaración española sobre la Vitamina D en el manejo de la osteoporosis. *Endocrinol Nutr* 2007;54:402-3.
2. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan EH, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010 Jul;21:1151-4.
3. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jodar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:53-64.
4. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium & Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. The National Academies Press, 2011.
5. Aloia JF. The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: where do we go from here? *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2987-96.
6. Taylor CL, Carriquiry AL, Bailey RL, Sempos CT, Yetley EA. Appropriateness of the probability approach with a nutrient status biomarker to assess population inadequacy: a study using vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2013;97:72-8.
7. McKenna MJ, Freaney R, Meade A, Muldowney FP. Hypovitaminosis D and elevated serum alkaline phosphatase in elderly Irish people. *Am J Clin Nutr* 1985;41:101-9.
8. McKenna MJ, Freaney R, Meade A, Muldowney FP. Prevention of hypovitaminosis D in the elderly. *Calcif Tissue Int* 1985;37:112-6.
9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
10. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:666-73.
11. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res* 2011;26:455-7.
12. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JFG, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1146-52.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1153-8.
14. Moyer VA, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force Vitamin D and Calcium Supplementation to Prevent Fractures in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2013;158:691-6.
15. Gallagher JC, Sai A, Templin TII, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:425-37.
16. McKenna MJ, Murray BF. Vitamin D dose response is underestimated by Endocrine Society's Clinical Practice Guideline. *Endocr Connect* 2013;2:87-95.
17. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
18. Bleicher K, Seibel M, Cumming R, Naganathan V. [Abstract] Older Men With Either High or Low Serum 25-hydroxy Vitamin D levels have Significantly Increased Fracture Risk: Results From the Prospective CHAMP Study Congress of the American Society of Bone and Mineral Research, 2012.
19. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:981-8.
20. Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M, et al. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D₃ and vitamin D₃ in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1350-6.
21. Gallagher JC, Peacock M, Yalamanchili V, Smith LM. Effects of vitamin D supplementation in older African American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1137-46.