

VITAMINA D: Recomendacións de uso na poboación xeral

Comisión Autonómica Central de Farmacia e Terapéutica

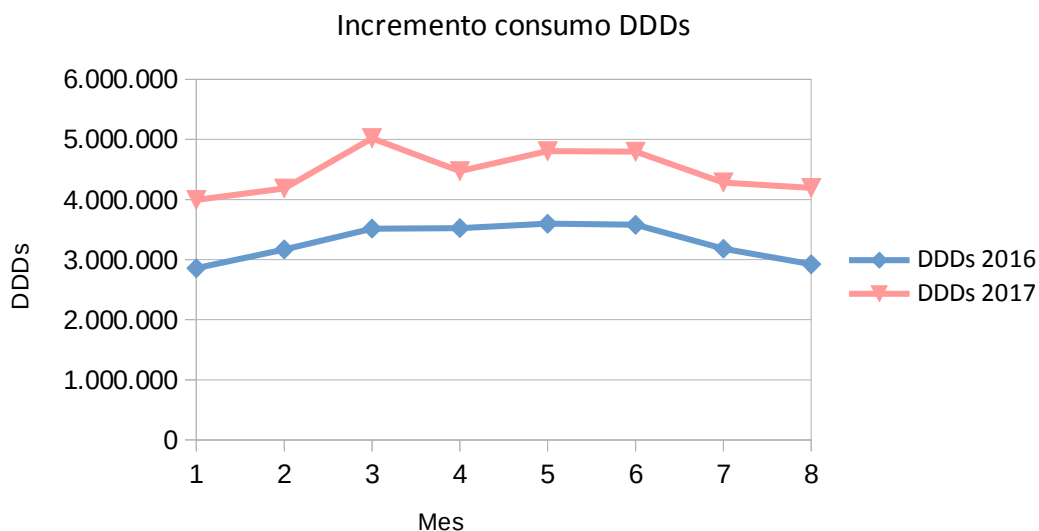
- A principal fonte de vitamina D en pacientes novos é endóxena (síntese cutánea por exposición solar) e en menor medida a través da dieta (peixes graxos: salmón, caballa, atún etc.; ovos, carne e lácteos enriquecidos).
- Concentracións séricas de 25OHD entre 30 e 50 ng/ml considéranse os niveis óptimos para asegurar o beneficio a nivel óseo da vitamina D mantendo o perfil de seguridade.
- Non hai evidencia dos beneficios do cribado universal do déficit de vitamina D na poboación xeral asintomática e sen outros factores de risco. As peticións xustificadas basearanse nos criterios clínicos da táboa 1.
- Aconséllase que só se utilicen suplementos de vitamina D en pacientes con alto risco de insuficiencia/deficiencia cando a inxesta dietética e a exposición solar son inadecuados.
- No tratamento do déficit de vitamina D a dose necesaria depende da causa e a severidade.
- A prevención con suplementos de vitamina D no adulto san non esta xustificada. No lactante menor dun ano a suplementación farmacolóxica ou o uso de formulas infantís suficientemente enriquecidas son as mellores estratexias para asegurar unha achega adecuada de vitamina D.
- As recomendacións actuais seguen sendo unha alimentación equilibrada e variada, con alimentos ricos en Calcio e Vitamina D, o exercicio físico, evitando o consumo de tabaco e consumo excesivo de alcohol, así como medidas activas para a prevención de caídas.

A vitamina D está implicada no metabolismo óseo e a homeostase do calcio estimulando a absorción intestinal de calcio, a incorporación de calcio no osteoide e a liberación de calcio do tecido óseo. Ademais, estimula o transporte activo e pasivo de fosfato. A nivel renal, inhibe a excreción de calcio e fosfato ao favorecer a reabsorción tubular.

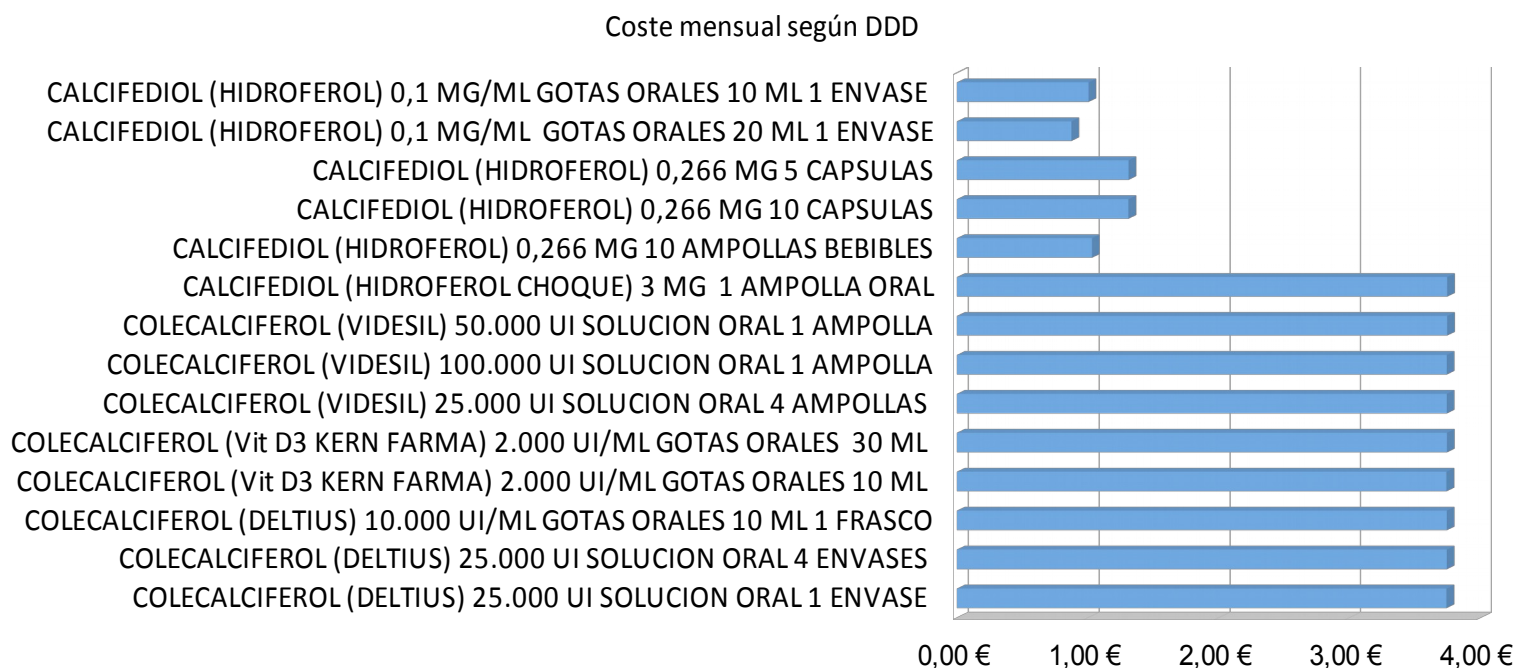
A manifestación principal da deficiencia de vitamina D é a osteomalacia en adultos e o raquitismo en nenos, tamén se asocia con osteopenia, osteoporose e risco subseguinte de fracturas.

Colecalciferol é a vitamina D3 dispoñible en España considerada de forma unánime como o suplemento de mellor beneficio/risco¹ na prevención e tratamento das deficiencias da vitamina D. Os derivados hidroxilados (posición 1 α : alfacalcidol, calcitriol e paracalcitol; posición 25: calcifediol) limitáanse ao tratamento das deficiencias da vitamina D.

No último ano (agosto 2016- 2017) observouse un incremento de consumo dun 36% aproximadamente nas Doses Diarias Definidas* (DDD= *a dose de mantemento diaria promedio prevista para a indicación principal do medicamento*².) e sobre todo nos maiores de 55 anos, tanto para a vitamina D3 como os seus derivados hidroxilados (fundamentalmente calcifediol).



O PVP por DDD das diferentes presentacións de Colecalciferol e calcifediol móstrase a continuación (para 30 días de tratamento):



¿Que di a literatura sobre a suplementación de vitamina D?

Diferentes autores coinciden en que a insuficiencia/deficiencia de vitamina D constitúe unha aparente epidemia a nivel mundial. Describiuse que o 88%, o 37% e o 7% da poboación ten concentracións plasmáticas de 25 hidroxicolecalciferol (25OHD) por debaixo de 30 ng/ml, de 20 ng/ml e niveis medios inferiores a 10 ng/ml, respectivamente. En España os estudos epidemiolóxicos mostran unha situación moi similar, observándose concentracións de 25OHD por debaixo de 20 ng/ml no 80% en maiores de 65 anos^{3, 4, 5, 6}.

Outro motivo de controversia a nivel mundial é a definición de concentracións séricas adecuadas de 25OHD, podendo atoparse recomendacións de niveis óptimos entre 20-40 ng/ml, 30-40 ng/ml e 30-50 ng/ml. **Son varios os autores que suxiren manter concentracións séricas de 25OHD entre 30 e 50 ng/ml (75-125 nmol/l) para conseguir os beneficios de saúde que achega a vitamina D**^{4, 5, 7}. Ademais dos valores de normalidade as suxestións máis unánimes consideran as seguintes situacións^{2, 3, 8, 9}:

- Normalidade: ≥ 30 ng/ml.
- Insuficiencia: 20 - 29 ng/ml.
- Deficiencia: < 20 ng/ml.
- Deficiencia severa: ≤ 10 ng/ml.

A dose de vitamina D tóxica non está clara, varios autores suxiren como o valor sérico máximo recomendable concentracións ata 96 ng/ml, xa que existe controversia se valores moi elevados poderían asociarse a morte cardiovascular, cancro e cálculos renais^{1, 4, 8}.

Nos últimos anos a determinación dos niveis séricos de 25OHD experimentou un notable incremento a nivel mundial. **Hai consenso entre os diferentes autores en que o cribado universal do déficit de vitamina D non está recomendado, e debe realizarse exclusivamente nas persoas ou grupos de alto risco.**

Demostrouse que o método analítico, a estacionalidade (os niveis anuais mais baixos danse en abril-maio e os mais altos en setembro-outubro), a altitude, a obesidade e outros factores poden influír no resultado (cunha variación inter-ensaio aproximadamente dun 20%), e por tanto na clasificación dos pacientes^{1, 2, 4, 10, 11}.

En canto á inxestión diaria de vitamina D non existe consenso. **Os consensos máis recentes indican unha inxesta diaria de 600 unidades internacionais (UI) de vitamina D en menores de 70 anos e de 800 UI para**

maiores de 70 anos^{1, 8, 9, 12}. As pautas poden ser variadas, xa que a frecuencia de administración parece ser menos importante que a dose total acumulada. Así, pautas de 1.500 UI de vitamina D diarias producen incrementos séricos de 25OHD semellantes a 10.500 UI semanais ou 45.000 UI mensuais. Non se recomenda utilizar megadoses anuais, xa que se asociaron con aumento de caídas e fracturas en anciáns².

En pacientes a tratamento por deficiencia de vitamina D, debería medirse os niveis en intervalos de 3 - 4 meses para verificar que se conseguiron niveis axeitados^{2, 8}.

Efectos óseos

A evidencia que apoia o beneficio da suplementación de calcio e vitamina D en pacientes con osteoporose provén en gran medida de ensaios prospectivos, aleatorizados e controlados con placebo os cales tiveron resultados contraditorios. Algúns ensaios informaron dunha redución en fractura, pero os grandes ensaios aleatorios non mostraron ningunha redución no risco de fractura con calcio máis vitamina D. Ensaos que presentaban limitacións metodolóxicas^{2, 9, 13}.

No metaanálisis de Reid (2014)¹⁴ de ensaios clínicos aleatorizados con suplementos de vitamina D en poboación non osteoporótica non amosan cambios na densidade mineral. A implicación clínica destes resultados non xustifica o uso xeneralizado para a protección ósea en adultos sen factores específicos de risco.

As recentes recomendacións do U.S. Preventive Services Task Force indican que non hai suficiente evidencia para avaliar o balance beneficio-risco dos suplementos de vitamina D e calcio, sós ou combinados, para a prevención primaria de fracturas en homes e mulleres pre-menopáusicas. Tampouco atopan evidencia para recomendar o suplemento de doses baixas de vitamina D e calcio en prevención primaria de fracturas en mulleres post-menopáusicas non institucionalizadas e sen alto risco de caídas¹⁵.

Zhao et al (2018) publican os resultados dun meta-análises de ensaios clínicos aleatorizadas onde mostraron que os suplementos de vitamina D e calcio, sós ou combinados, non se asociaron cun menor risco de fracturas entre os adultos maiores que habitan na comunidade. Estes achados non apoian o uso rutineiro destes suplementos neste grupo de persoas¹⁶.

Efectos na incidencia de caídas

A deficiencia en Vitamina D asóciase con debilidade muscular, perda de fibras musculares e do equilibrio. A evidencia en canto ao efecto protector da suplementación con vitamina D sobre a incidencia de caídas, os resultados das revisións sistemáticas e os meta-análises realizados, son tamén discordantes.

O meta-análises de Bolland (2014)¹⁷ mostra que a suplementación con vitamina D, asociada ou non a calcio, non reduce as caídas máis dun 15% (porcentaxe non clinicamente relevante). Os autores conclúen que hai pouca xustificación para prescribir suplementos de vitamina D para previr caídas.

Outras revisións sistemáticas e estudos recentes indican que a suplementación con vitamina D non mostra beneficio sobre o risco de caídas en poboación xeral nin en anciáns institucionalizados cando non presentan deficiencia ou osteoporose^{18, 19, 20, 21}.

Na revisión sistemática e meta-análises de Naseri (2018)²² só localizaron un único ensaio (de 16 incluídos) onde observouse como intervención para prever caídas a nutrición multi-compoñente que incluía suplementación de Vit D en adultos maiores malnutridos e que comezaron a intervención no momento da admisión ao hospital e continuaron 3 meses ao alta. O estudo obtivo un HR de 0,41 en redución de caídas con un IC 95% = 0,19-0,86 (Baixo grao de evidencia). O tratamento con colecalciferol non reduciu significativamente as caídas nos adultos maiores dados de alta do hospital. Os autores conclúen que a pesares da falta de evidencia de prevención de caídas logo do alta hospitalaria, as pautas de prevención de caídas recomendan polo menos 800 UI de vitamina D por día para aqueles con deficiencia comprobada o sospeitada de vitamina D, marcha anormal e risco de caídas.

Por tanto a evidencia respecto da prevención de caídas é algo complexa e necesita ser interpretada con precaución⁸.

Efectos extraóseos

Hai consenso entre varios autores en que os resultados extraesqueléticos son inconsistentes, non concluíntes en canto á causalidade, e insuficientes na protección contra as enfermidades do corazón, o cancro, as enfermidades autoinmunes (esclerose múltiple, artrite reumatoide), a diabetes, asma ou a depresión^{2, 4, 8, 11}. A maioría son publicacións de estudos descritivos. Fan falta ensaios experimentais que confirmen estas relacións.

Prevención do déficit de vitamina D

A prevención con suplementos de vitamina D no adulto san non esta xustificada.

A eficacia da vitamina D para a prevención do raquitismo nos nenos durante o primeiro ano de vida está suficientemente demostrada. Son varios os organismos internacionais que recomendan que os lactantes reciban 400 UI de vitamina D ao día por vía oral e de 600 UI/día para nenos a partir dun ano de idade.

O posicionamento do Comité de Nutrición da Asociación Española de Pediatría²³ coincide nestas directrices. Entre o seu posicionamento indican que x²⁴.

Un punto clave nas súas recomendacións é indicar o límite superior de seguridade, establecéndose en 1.000 UI/día para os primeiros meses de vida, e ata as 4.000 UI/día no neno maior (9-18 anos)²³.

¿Cal e a seguridade da vitamina D?

En canto á seguridade notificáronse casos de hipercalcemia, hipercalciuria e cálculos renais. Algúns estudos mostraron maior risco de caídas con doses altas de vitamina D^{8, 11}.

¿Que podemos Concluir?

- A principal fonte de vitamina D en pacientes novos é endóxena (síntese cutánea por exposición solar; 10-15 minutos ao día en brazos e pernas no verán¹) e en menor medida a través da dieta (peixes graxos: salmón, caballa, atún etc.; ovos, carne e lácteos enriquecidos).

- Concentracións séricas de 25OHD entre 30 e 50 ng/ml considéranse os niveis óptimos para asegurar o beneficio a nivel óseo da vitamina D mantendo o perfil de seguridade.

- **Non hai evidencias dos beneficios do cribado universal do déficit de vitamina D na poboación xeral asintomática e sen outros factores de risco.** Estaría indicado nas persoas ou grupos de risco que se mostran na táboa seguinte e mediante un protocolo de petición:

Táboa 1

Indicacións de cribado do déficit de vitamina D
Pacientes con Raquitismo
Pacientes con Osteoporose, Osteomalacia ou osteopenia
Enfermidade renal crónica
Enfermidade hepática
Síndromes de malabsorción: Fibrose quística, Enfermidade inflamatoria intestinal, Enfermidade de Crohn, Cirurxía bariátrica, Enterite por radioterapia, etc.
Hiperparatiroidismo
Fármacos de uso crónico: Anticonvulsivantes, Glucocorticoides, Antirretrovirais empregados fronte ao VIH, Antifúnxicos, Colestiramina.
Pacientes de avanzada idade con historia de caídas ou con historia de fracturas non traumáticas
Exposición solar insuficiente por tempo prolongado (pacientes con hospitalizacións repetidas e/ou prolongadas, pacientes de idade avanzada con domicilio habitual en residencias sociosanitarias, mulleres con roupa larga por razóns culturais ou relixiosas, alta contaminación).

Enfermidades granulomatosas: Sarcoidose, Tuberculose, Histoplasmosse, Coccidiomicose, Beriliose
Algúns linfomas

- **Aconséllase que só se utilicen suplementos de vitamina D en pacientes con alto risco de insuficiencia/deficiencia cando a inxesta dietética e a exposición solar son inadecuados.**

As mellores evidencias sobre os beneficios dos suplementos de vitamina D danse na prevención primaria de fracturas en pacientes sintomáticos (dor ósea difusa, dor muscular acompañada de debilidade en cintura pelviana, cansazo...). Non hai evidencia clara de beneficios extraóseos na protección contra as enfermidades do corazón, o cancro, as enfermidades autoinmunes, esclerose múltiple, etc.

- **No tratamento do déficit de vitamina D a dose necesaria de depende da causa e a severidade.**

Considérase adecuada unha inxesta diaria de 600 unidades internacionais (UI) de vitamina D en menores de 70 anos e de 800 UI para maiores de 70 anos naqueles pacientes sen coñecemento do nivel de 25OHD. Nos casos onde se coñece o nivel de 25OHD pódese considerar:

- **<10 ng/ml:** 50.000 UI/semana, durante 6-8 semanas, e despois dose de mantemento, habitualmente de 800 UI/día (dose acumulada ou dividida en doses semanais/mensuais/diarias, segundo conveniencia).
- **10-20 ng/ml:** 800 - 1.000 UI/día. (dose acumulada ou dividida en doses semanais/mensuais/diarias, segundo conveniencia).
- **20-30 ng/ml:** 600 - 800 UI/día. Alguns pacientes poden necesitar doses maiores.

- **As recomendacións actuais seguen sendo unha alimentación equilibrada e variada, con alimentos ricos en Calcio e Vitamina D, o exercicio físico, evitando o consumo de tabaco e consumo excesivo de alcohol, así como medidas activas para a prevención de caídas.**

- 1 Rigueira Gracia AI. Suplementos de calcio y vitamina D en personas adultas. Fistera.com, Atención Primaria en la Red [internet]. La Coruña: Fistera.com; 1990- [actualizada el 2 de diciembre de 2015; acceso 25 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.fistera.com>
- 2 Holloway K, Green T. Comité Farmacoterapia. Guía Práctica. Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica. OMS.[internet]. Ginebra 2003. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/>
- 3 Osakidetza. VITAMINA D: EVIDENCIAS Y CONTROVERSIAS. Boletín Infac [internet] 2012. Vol 20 (2): [6]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_20_n_2.pdf
- 4 Gerencia de Atención Integrada Alcazar de San Juan. SESCAM . PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA VITAMINA D EN PACIENTE ANCIANO INGRESADO. [internet] 2016. Disponible en: http://www.serviciofarmaciamanhacentro.es/images/stories/recursos/recursos/protocolo/geriatria/protocolo_vitamina_d_junio_2015.pdf
- 5 Varsavsky M, Rozas P, Becerra A, Luque I, Quesada JM, Ávila V, et al. DOCUMENTO DE CONSENSO Recomendaciones de vitamina D para la población general. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017; 64(S1):7-14
- 6 Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency - Is There Really a Pandemic?. N Engl J Med. 2016;375(19):1817-1820.
- 7 Caamaño M, Graña J, Hernández I, Mosquera JA, Romero S. Documento Consenso del Grupo de Osteoporosis de la Sociedad Gallega de Reumatología. Galicia Clin 2014; 75 (Supl.1): S5-S23
- 8 Pérez Castrillón JL, Ruiz Mambrilla M. Protocolo de tratamiento de las alteraciones de la vitamina D. PROTOCOLOS DE PRÁCTICA ASISTENCIAL. Medicine. 2016;12(16):930-3
- 9 Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. [internet]. En Waltham MA: UpToDate; 2017. Disponible en: https://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es/contents/overview-of-vitamin-d?source=search_result&search=vtamina%20d&selectedTitle=2~150
- 10 Rigueira Gracia AI. RECOMENDACIONES SOBRE SUPLEMENTOS DE VITAMINA D Y CALCIO PARA LAS PERSONAS ADULTAS EN ESPAÑA. Rev Esp Salud Pública 2012, Vol 86 (5): 461-482.
- 11 LeFevre M, LeFevre N. Vitamin D Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers. Am Fam Physician 2018;97(4): 254-260
- 12 U.S. Preventive Services Task Force. Screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2015 Jan 20;162(2):133-40.
- 13 Rosen HN. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. [internet]. En Waltham MA: UpToDate; 2017. Disponible en: https://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es/contents/calcium-and-vitamin-d-supplementation-in-osteoporosis?source=see_link
- 14 Reid I, Bolland M, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis. Lancet. 2014;383:146-55
- 15 U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures: U.S. Preventive Services Task Force Draft Recommendation Statement. Rockville, MD: U.S. Preventive Services Task Force; 2017. Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryDraft/vitamin-d-calcium-or-combined-supplementation-for-the-primary-prevention-of-fractures-in-adults-preventive-medication>
- 16 Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2017; 318(24):2466-2482. doi:10.1001/jama.2017.19344
- 17 Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Vitamin D supplementation and falls: A trial sequential meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:573-80.
- 18 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Vitamin D Supplementation for the Prevention of Falls and Fractures in Residents in Long-Term Care Facilities: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, or Guidelines. Rapid Response report 2016. Disponible en: www.cadth.ca
- 19 Lopez-Torres J. Efecto del calcio y la vitamina D en la reducción de caídas de las personas mayores: ensayo clínico aleatorizado frente a placebo. Med Clin (Barc). 2014;142(3):95-102
- 20 U.S. Preventive Services Task Force. Falls Prevention in Community-Dwelling Older Adults: Interventions. U.S. Preventive Services Task Force Draft Recommendation Statement. Rockville, MD: U.S. Preventive Services Task Force; 2017. Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/falls-prevention-in-older-adults-interventions1>
- 21 Kiel DP. Falls: Prevention in community-dwelling older persons. [internet]. En Waltham MA: UpToDate; 2017. Disponible en: https://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es/contents/falls-prevention-in-community-dwelling-older-persons?source=see_link§ionName=Vitamin%20D%20supplementation&anchor=H6#H6
- 22 Naseri C, Haines TP, Etherton-Beer C, McPhail S, Morris ME, Flicker L et al. Reducing falls in older adults recently discharged from hospital: a systematic review and meta-analysis. Age and Ageing 2018; 0: 1-8

- ²³ Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(1):57.e1-57.e8
- ²⁴ Mengual Gil JM. Vitamina D por encima del año de vida, ¿es necesaria o está de moda? En: AEPap (ed.). *Curso de Actualización Pediatría 2018*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 17-30.