

Vitamina D: revisión y recomendaciones

Introducción

El término genérico de "vitamina D" se utiliza para denominar tanto a sus dos formas principales, D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalfiferol), que se encuentran en las plantas y en los animales, respectivamente, como a sus derivados naturales y sintéticos (véase tabla 1). La vitamina D (vitD) se ha clasificado tradicionalmente dentro del grupo de las vitaminas liposolubles, a pesar de que el organismo es capaz de sintetizarla en un 80-90% y tiene funciones endocrinas propias de una hormona esteroidea, relacionadas con el ciclo y la diferenciación celular^{1,2}.

Los factores³⁻⁸ que pueden condicionar los niveles de vitD en el organismo son:

Exposición solar. Es la fuente principal de calciferol. Existen factores que pueden influir en la producción de vitD: tiempo y superficie de exposición, estación del año, clima, contaminación, fototipo de piel y quizás el uso de fotoprotectores (parece que podrían no influir, pero con los de protección elevada no hay estudios).

Dieta. Es la fuente secundaria de vitD. La cirugía bariátrica y enfermedades relacionadas con síndromes de malabsorción (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, fibrosis quística, insuficiencia pancreática, etc.) se asocian con déficit de vitD. Igualmente se considera como grupo de riesgo a los niños alimentados únicamente con leche mater-

na. Los alimentos más ricos en vitD son los pescados azules como salmón, atún y caballa. También está presente aunque en menor cantidad en el hígado de ternera, los lácteos, la yema de huevo, los champiñones y en algunos alimentos fortificados (leche y derivados, zumos y cereales principalmente).

Activación endógena. El calciferol no es biológicamente activo, sino que necesita sufrir una doble hidroxilación, la primera en el hígado (para dar lugar a calcifediol) y la segunda en el riñón para transformarse en el compuesto activo (calcitriol). Para que esta activación sea completa, los órganos implicados tienen que funcionar adecuadamente.

El calcifediol es el principal metabolito circulante y tiene una semivida de eliminación de dos a tres semanas, por lo que se considera el mejor indicador para evaluar los depósitos de vitD en el organismo. De ahí que la determinación de su concentración plasmática sea la prueba de referencia para estimar el estado de vitD. El calcitriol es la molécula biológicamente activa.

Interacciones con medicamentos. Antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y valproato), rifampicina, antirretrovirales, corticoides, colestiramina y orlistat, pueden reducir la biodisponibilidad de vitD.

Tabla 1. Vitamina D y derivados

Denominación	Sinónimos
Calciferol	Vitamina D
Ergocalciferol	Vitamina D2 (origen vegetal)
Colecalciferol	Vitamina D3 (origen animal)
Calcifediol	25(OH)D, 25-hidroxicalciferol, 25-hidroxitamina D, calcidiol
Calcitriol	1,25(OH)2D, 1 α ,25-hidroxicalciferol, 1 α ,25-hidroxitamina D
Alfacalcidol	1 α -hidroxicalciferol, 1 α -hidroxitamina D

Justificación y situación actual

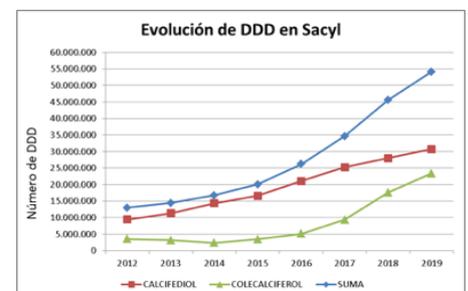
Existen numerosas controversias relacionadas con la vitD en cuanto a su clasificación como vitamina u hormona, concentraciones séricas adecuadas, dosificación apropiada y beneficio clínico.

En nuestro país el interés por la vitD comienza en 2007 con la publicación de la "Declaración española sobre la vitamina D en el manejo de la osteoporosis", en la que diversas sociedades científicas proponen medidas para conocer su impacto y corregir la deficiencia⁹. El uso de vitD y sus derivados ha experimentado un aumento desmesurado que no queda justificado por la evidencia científica¹⁰. En Castilla y León, entre 2012 y 2019, el consumo se ha incrementado por encima del 300% en número de dosis diarias definidas (DDD) y en torno al 650% en importe. Asimismo el número de pacientes tratados ha evolucionado exponencialmente con un crecimiento acumulado del 285% en esos años (pasando de 38.197 a 147.103, incluyendo población pediátrica)¹¹.

Según la base de datos BIFAP EXPRES¹² durante el año 2018 (datos de 2019 no disponibles) en Castilla y León el diagnóstico más frecuente en el que se indicó un fármaco del grupo terapéutico "A11CC Vitamina D y análogos" fue la carencia de vitD no especificada (32%), seguido por trastornos relacionados con la osteoporosis (14%). Un llamativo 35% se asocia a "otros" diagnósticos en los que se desconoce el proceso clínico concreto, por lo que podría englobar indicaciones no autorizadas por las fichas técnicas de estos medicamentos.

El objetivo de este boletín es establecer unas recomendaciones de uso adecuado de los suplementos de vitD cuando se utilizan como monofármacos, basadas en la evidencia disponible.

Gráfico 1. Evolución del consumo de suplementos de vitD en Sacyl en DDD e importe



1 Niveles séricos de vitamina D

La prueba de referencia para conocer el estado de vitD es la determinación de los niveles séricos de 25(OH)D. A la hora de interpretar los valores es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones:

Técnicas analíticas: para la determinación de 25(OH)D se emplean métodos que difieren en su sensibilidad, especificidad y precisión, alcanzando una variabilidad entre concentraciones de hasta un 15-20%. Estas discrepancias pueden llevar a una clasificación errónea del paciente como deficiente y a una interpretación equívoca de la literatura científica^{13,14}.

Variabilidad biológica: complica la interpretación de los intervalos de referencia poblacionales. A ella contribuyen los factores mencionados en la introducción además de la estacionalidad que presenta su síntesis endógena, que cesa casi por completo de octubre a marzo¹⁵. Un pequeño estudio encontró que la variabilidad biológica intraindividual de los niveles de 25(OH)D en personas sanas no varía más allá del 5% en invierno, sin embargo la variación entre individuos puede ser superior al 60%. La diferencia para apreciar un cambio en el estado de salud podría estar en torno al 18%¹⁶.

Definición de deficiencia: existe una gran controversia en este tema, por lo que la calificación de déficit dependerá del criterio que se aplique¹⁷. En la tabla 2 se pueden consultar los criterios adoptados por parte de diferentes sociedades científicas y autoridades sanitarias¹⁸.

Población diana: el Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología publicó en 2017 el consenso "Recomendaciones de vitamina D para la población general"¹⁷, basado en las recomendaciones de la *International Osteoporosis Foundation* (IOF). En

este documento se sugiere que las concentraciones séricas óptimas de 25(OH)D deberían estar entre 30 y 50 ng/ml. Sin embargo, la *National Academy of Medicine* (NAM) considera que niveles de 20 ng/ml son suficientes en casi todos los individuos⁵. La diferencia entre ambos criterios es la población diana, mientras que la IOF los establece para pacientes con osteoporosis y otras condiciones de riesgo de déficit de vitD, la NAM lo hace para personas sanas⁹.

Unidades de medida: lo más habitual es expresar los valores en ng/ml (sistema tradicional) aunque en ocasiones también se hace en nmol/l (sistema internacional). Es importante tener en cuenta las equivalencias entre ellas a la hora de hacer comparaciones.

Equivalencia entre unidades: 1 nmol/l = 0,4 ng/ml.

Ingestas dietéticas de referencia (tabla 3): recomendaciones de aporte de nutrientes por la dieta en sujetos sanos, establecidas por el *Institute of Medicine* (IOM). El significado de estos valores ha sido frecuentemente malinterpretado. En concreto, el aporte dietético recomendado o *recommended dietary allowance* (RDA por sus siglas en inglés) de vitD indica que cantidades diarias de 600 UI en individuos <70 años y 800 UI en >70 años cubren las necesidades del 97,5% de la población para mantener la salud ósea, y se corresponderían con una concentración de 25(OH)D de 20 ng/ml; por lo que la mayoría de la población tendría requerimientos inferiores. Sin embargo, la aplicación de este nivel como punto de corte mínimo a alcanzar por todos los individuos, ha podido contribuir al abuso de la prueba analítica como cribado y a la medicalización de la población¹⁹.

Tabla 2. Niveles de 25(OH)D indicativos de deficiencia, insuficiencia, suficiencia y problemas de seguridad según diferentes sociedades científicas¹⁸

Organismo	Déficit	Insuficiencia	Suficiencia	Problemas de seguridad
<i>Australian and New Zealand Bone Mineral Society / Endocrine Society of Australia / Osteoporosis Australia</i>		Déficit leve: 12-19,5 ng/ml Déficit moderado: 5-12 ng/ml Déficit severo: <5 ng/ml	20 ng/ml (invierno) 24-28 ng/ml (verano)	No definido
<i>Central European Scientific Committee on Vitamin D</i>	<20 ng/ml	20-30 ng/ml	30-50 ng/ml	>100 ng/ml (intoxicación)
<i>National Academy of Medicine (antiguo Institute of Medicine)</i>	<12,5 ng/ml	No definido	12-20 ng/ml (20 ng/ml es suficiente en el 97,5% de la población)	>50 ng/ml (riesgo de reacciones adversas)
<i>Public Health England / National Osteoporosis Society</i>	<10 ng/ml	10-19,5 ng/ml	>20 ng/ml	No definido
<i>U.S. Endocrine Society</i>	<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml	>150 ng/ml (intoxicación)

Tabla 3. Ingestas dietéticas de referencia recomendados por el IOM¹⁹

	Significado	Aporte de vitD por la dieta
<i>Recommended dietary allowance</i> (RDA) o aporte dietético recomendado.	Ingesta media diaria suficiente para satisfacer los requerimientos de un nutriente en el 97,5% de la población.	<ul style="list-style-type: none"> • 600 UI/día si <70 años • 800 UI/día si >70 años Nivel 25(OH)D = 20 ng/ml Asume mínima o nula exposición solar.
<i>Estimated average requirement</i> (EAR) o requerimiento medio estimado.	Ingesta media diaria suficiente para satisfacer los requerimientos de un nutriente en el 50% de la población.	<ul style="list-style-type: none"> • 400 UI/día si <70 años • 600 UI/día si >70 años Nivel 25(OH)D = 16 ng/ml Asume mínima o nula exposición solar.
<i>Tolerable upper intake level</i> (UL) o nivel de ingesta máxima tolerable.	Ingesta diaria máxima que probablemente no implica riesgo de producir efectos adversos. Se recomienda no superar.	4.000 UI/día Nivel 25(OH)D = 50 ng/ml

Valores de referencia²⁰

No existe un consenso general sobre los puntos de corte de 25(OH)D. Los valores recogidos en la tabla 4, recomendados por el *National Institutes of Health* (NIH)⁹, parecen apropiados para aplicarse en la práctica clínica, ya que son bastante prudentes y evitan medicalizar innecesariamente a la población.

Tabla 4. Valores de referencia propuestos de 25(OH)D

Nivel de 25(OH)D	Efecto en salud
<10 ng/ml	Deficiencia severa
10-20 ng/ml	Insuficiente para la salud ósea en individuos sanos
20-50 ng/ml	Suficiente para la salud ósea en individuos sanos
>50 ng/ml	Hipervitaminosis, aumenta el riesgo de efectos adversos (en especial si >60 ng/ml)
>100 ng/ml	Toxicidad

2 Indicaciones de la determinación de niveles séricos de vitamina D

No se dispone de ensayos clínicos que analicen el efecto sobre la salud de medir niveles de vitD en personas sanas. La Sociedad Española de Medicina de Laboratorio²¹, dentro del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, recomienda no realizar cribado poblacional de déficit de vitD, mediante la concentración en suero de 25(OH)D.

En aquellos pacientes en los que la corrección temprana de un posible déficit pudiera ser beneficiosa, las guías clínicas actuales sugieren que sería razonable hacer la determinación (grado de recomendación C). La tabla 5 muestra las situaciones clínicas en las que sería justificable o no justificable la determinación de 25(OH)D²².

Tabla 5. Situaciones clínicas que justificarían o no la medición de niveles de vitamina D.

Justificables	No Justificables
<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos relacionados con el esqueleto: raquitismo, osteomalacia, osteoporosis, osteogénesis imperfecta, neoplasias avanzadas con afectación ósea - Enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática crónica - Malabsorción: cirugía bariátrica, enfermedades intestinales, fibrosis quística, trastornos de la conducta alimentaria - Hiperparatiroidismo, hipo o hipercalcemia, hiperfosfatemia, niveles elevados de fosfatasa alcalina - Uso crónico de antiépilépticos, glucocorticoides, antirretrovirales, ketoconazol, colestiramina, orlistat, diuréticos tiazídicos, cimetidina, etc. - Linfomas y enfermedades granulomatosas - Obesidad con IMC >30 kg/m² - Alto riesgo de caídas en ancianos, fragilidad - Dosis altas de vitD o sintomatología de toxicidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial - Diabetes - Anemia - Hipo/hipertiroidismo - Enfermedades neurológicas - Cáncer - Alergias - Enfermedades reumatológicas - Controles rutinarios de salud

3 Vitamina D y salud músculo-esquelética

La vitD tiene un papel fundamental en la absorción normal de calcio en el intestino y en la mineralización del hueso³. Se ha visto que muchos de los pacientes con osteoporosis presentan déficit de vitD como condición clínica subyacente²³. La suplementación de vitD en combinación con calcio se ha relacionado con el mantenimiento y la mejora de la densidad ósea en mujeres postmenopáusicas y en hombres ancianos^{8,13}; sin embargo, la evidencia es contradictoria para la prevención primaria de fracturas.

La *U.S. Preventive Services Task Force*²⁴ desaconseja la utilización de suplementos de calcio y vitD en mujeres postmenopáusicas que viven en la comunidad. Asimismo no encuentra suficiente evidencia para justificar el uso de los suplementos en mujeres premenopáusicas y hombres asintomáticos. Estas recomendaciones no aplican en caso de personas con histo-

rial de fracturas osteoporóticas, alto riesgo de caídas, osteoporosis o deficiencia de vitD.

Se ha sugerido que la vitD podría mejorar la fuerza muscular y por ello disminuir el riesgo de caídas. Esto tampoco está claro ya que los resultados de los diferentes estudios son discordantes. Puede que el mayor beneficio se produzca en pacientes con niveles basales de 25(OH)D inferiores a 10 ng/ml. Un reciente metaanálisis concluye que la suplementación con vitD sola no previene fracturas ni caídas, ni tiene efecto clínicamente relevante en la densidad mineral ósea, independientemente de la dosis utilizada²⁵. Basándose en este metaanálisis, "EBM Verdict" se ha posicionado en contra de recomendar rutinariamente suplementos de vitD para prevenir fracturas o caídas en adultos e indica que las guías clínicas deberían modificarse para reflejarlo²⁶.

No existe evidencia para recomendar el uso de vitD sola para prevenir fracturas o caídas en adultos sanos

4 Vitamina D en otras indicaciones

No se han establecido de manera definitiva los beneficios terapéuticos ni preventivos de la vitD en enfermedades crónicas extraesqueléticas^{3,10} (tabla 6). Esta falta de efectos positivos soporta la hipótesis de que unos niveles inadecuados de vitD son la consecuencia de una mala salud general y no

su causa^{5,14}. La utilización de derivados de vitD en el abordaje de procesos no esqueléticos se entiende como "uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas"²⁷, ya que estas indicaciones no están contempladas en sus fichas técnicas.

Tabla 6. Uso de vitD en indicaciones extraesqueléticas.

Modificada y adaptada de *Vitamin D Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers*¹⁰

Situación clínica	Efectos
Embarazo	Probablemente reduzca el riesgo de preeclampsia, de diabetes gestacional y de tener un recién nacido con bajo peso al nacer. La evidencia es de certeza moderada ^{27,8}
Asma	No mejora el control del asma, ni incrementa la respuesta a corticoides
Exacerbaciones de la EPOC	No existe un efecto terapéutico global. Dos ensayos mostraron beneficio en un subgrupo de pacientes con déficit de vitD
Depresión	Sin valor terapéutico
Diabetes mellitus	No previene ni ayuda en el tratamiento de la intolerancia a la glucosa
Fatiga	No aumenta los niveles de energía en mujeres menopáusicas ni en pacientes con síndrome de fatiga crónica
Fallo cardíaco	Discreto aumento en la fracción de eyección, no aumenta la distancia caminada
Hipertensión	No disminuye la presión sanguínea ni previene la hipertensión
Síntomas menopáusicos	No se observó ningún efecto terapéutico en el estudio Women's Health Initiative
Dolor músculo-esquelético no específico	No disminuye los síntomas
Osteoartritis	No mejora el dolor ni la pérdida de cartílago
Esclerosis múltiple	Sin efecto aparente sobre la recurrencia de los brotes, progresión de la discapacidad ni las lesiones vistas en resonancia magnética ²⁹ .
Infecciones del tracto respiratorio superior	Sin efecto en la incidencia de infecciones
COVID-19	No existe evidencia para recomendar su uso en la profilaxis o en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 ³⁰

5 Tratamiento del déficit de vitamina D

El tratamiento del déficit de vitD siempre debe incluir consejos sobre un estilo de vida saludable como son medidas dietéticas, exposición al sol, dejar de fumar y promover el ejercicio físico³¹. Colecalciferol (vitamina D3) y calcifediol son los compuestos más utilizados para la repleción del estado vitamínico. A la hora de instaurar un suplemento de vitD hay que tener en

cuenta el estado funcional del paciente y las características de cada fármaco, ya que no son equivalentes¹³ (tabla 7). En general, colecalciferol es el de primera elección por su mejor balance beneficio/riesgo y calcifediol se considera apropiado en insuficiencia hepática severa⁸ y en pacientes con síndrome de malabsorción¹⁷.

Tabla 7. Diferencias entre colecalciferol y calcifediol³²

COLECALCIFEROL (vitamina D3)	CALCIFEDIOL
Tiene nivel de ingesta máxima tolerable (UL) establecido y las fichas técnicas se ajustan a esta recomendación	No es un nutriente, por lo que no tiene UL asignado
Vida media =60 días, más liposoluble	Vida media = 15 días, más hidrofílico
Mecanismo específico de retroalimentación negativa en su hidroxilación hepática	Comienzo de acción más rápido
Niveles plasmáticos más estables, predecibles y mantenidos en el tiempo	De 3 a 6 veces más potente para elevar las concentraciones séricas de 25(OH)D
1 µg (=1.000 ng) colecalciferol = 40 UI vitD	1 µg calcifediol = 60 UI vitD

La dosis de reemplazo de colecalciferol se puede calcular mediante fórmulas para individualizar la terapia, aunque de forma práctica cuando la capacidad absorbente es normal, se estima que por 100 UI de vitD aumentan un 0,7-1,0 ng/ml los niveles de 25(OH)D, con incrementos mayores si los valores basales son más bajos^{3,7}.

Las dosis de colecalciferol más aceptadas para la suplementación, según se conozcan o no los niveles de 25(OH)D, son:

- **Nivel de 25(OH)D desconocido** e inadecuada exposición solar (institucionalizados), uso de fármacos antirresortivos o alto riesgo de caídas:
 - <70 años. Dosis =600 UI/día durante al menos 12 meses.
 - ≥70 años. Dosis =800 UI/día durante al menos 12 meses.

Esta terapia de baja intensidad o mantenimiento con vitD no necesita seguimiento de concentraciones.

- **Nivel de 25(OH)D conocido**
 - <10 ng/ml. Dosis =50.000 IU a la semana, vía oral, durante 6-8 semanas. Tras completar esta dosis de choque se sigue con tratamiento de mantenimiento a dosis de 800 UI/día.
 - 10-20 ng/ml. Dosis =800-1.000 UI/día. Valorar en pacientes que hayan tenido deficiencia de vitD o que no alcanzan niveles adecuados con medidas dietéticas y hábitos saludables.
 - 20-30 ng/ml. Reforzar estilos de vida. En pacientes con alto riesgo de deterioro, valorar dosis de 600-800 UI/día.

En pacientes con déficit de vitD se recomienda monitorizar a los 3-4 meses del inicio para valorar un ajuste de dosis y hacer seguimiento cada 6 meses, preferiblemente en abril-octubre para evitar la variabilidad debida a estacionalidad.

Dosificación en casos especiales

El manejo de las situaciones clínicas mencionadas a continuación requiere dosis elevadas de vitD. De nuevo, las dosis recomendadas se refieren a colecalciferol.

- **Raquitismo**^{33,34}. En nuestro entorno los casos de raquitismo son excepcionales. Las dosis a utilizar pueden variar desde 1.000 UI/día hasta 6.000 UI/día, en función de la edad del niño, con una duración mínima de 3 meses. Posteriormente se hará tratamiento de mantenimiento con 400-600 UI/día. El tratamiento también debe incluir calcio (30-50 mg Ca²⁺ elemental/kg de peso/día para evitar el síndrome del "hueso hambriento").
- **Cirugía bariátrica**³⁵⁻³⁷. Se ha descrito déficit de vitD hasta en el 100% de los pacientes que han sido sometidos a este tipo de cirugía. El nivel óptimo para prevenir el hiperparatiroidismo secundario permanece incierto. En un estudio de 171 pacientes los niveles de PTH y la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario fue notablemente inferior con concentraciones de 25(OH)D ≥40 ng/ml en comparación con valores menores a los dos años de la cirugía. Según las guías de práctica clínica americanas basadas principalmente en opiniones de expertos, se debería suplementar con 6.000-10.000 UI/día durante 8 semanas para alcanzar niveles de 30 ng/ml y continuar con el régimen de mantenimiento a dosis de 3.000-6.000 UI/día de vitD. Sin embargo, un reciente estudio holandés sugiere una suplementación estándar de 800 UI/día con un aporte extra de 50.000 UI/mes. La deficiencia de vitD se debe corregir para procurar unos niveles de calcio normales.

Utilización de pautas diarias o acumuladas

Las dosis recomendadas se pueden pautar de forma diaria o acumulada; estas últimas se han ensayado por aproximación a las condiciones de los aportes naturales³⁸. Según parece, es más relevante la dosis total acumulada en períodos de hasta un mes que la frecuencia de administración. La misma dosis pautada como 1.500 UI/día, 10.500 UI/semana ó 45.000 UI/mes pro-

duce incrementos similares en los niveles séricos de 25(OH)D⁷.

Desde el punto de vista de la seguridad, no se recomienda el uso de pautas anuales ya que existe evidencia de que la megadosis de 500.000 UI/año incrementa el riesgo de caídas y fracturas en ancianos. Algunos autores extienden esta recomendación a las pautas semanales y mensuales según los resultados de los últimos metaanálisis que aconsejan volver a las dosis diarias³⁹.

6 Deprescripción de suplementos de vitamina D

En base a la evidencia disponible se recomienda suspender la suplementación de vitD en los siguientes casos⁴⁰:

- Prevención primaria de fracturas en pacientes sin déficit de vitD, en mujeres postmenopáusicas que no reciben tratamiento con antirresortivos y/o en pacientes con bajo riesgo de caídas, por ejemplo: inmovilizados.

- Pacientes que toman vitD para procesos no esqueléticos: considerar suspender por la ausencia demostrada de beneficios terapéuticos.

En la tabla 8 se pueden ver los distintos factores a tener en cuenta a la hora de decidir mantener o suspender el suplemento de vitD.

Tabla 8. Balance beneficio-riesgo para la deprescripción de suplementos de vitD.
Adaptado de *A guide to deprescribing vitamin D and calcium*⁴⁰

A favor de mantener	A favor de suspender
<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporosis tratada con fármacos antirresortivos: bisfosfonatos, denosumab. - Ancianos frágiles institucionalizados con alto riesgo de fractura, ingestas dietéticas de calcio reducidas y bajos niveles de vitD. 	<ul style="list-style-type: none"> - Riesgo de caída bajo por inmovilización completa. - Riesgo de caída bajo por independencia. - DMO normal. - Ingesta dietética de calcio y niveles de vitD adecuados. - Esperanza de vida limitada por comorbilidades: demencia, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las vías respiratorias, cáncer, etc. - Dosis de vitD altas e intermitentes, pautadas con una frecuencia inferior a mensual. - Hiperparatiroidismo primario. - Hipercalcemia inducida por tumor.

7 Seguridad en el uso de suplementos de vitamina D

La suplementación exógena de vitD no se asocia con problemas de toxicidad siempre que los suplementos se dosifiquen correctamente. Los casos de toxicidad por vitD se deben principalmente a una sobredosificación por un uso inadecuado de los suplementos. La hipervitaminosis D es más frecuente en niños tratados con dosis altas de vitD, aunque también se observa en adultos.

Los síntomas de la intoxicación aguda son principalmente de naturaleza inespecífica y se relacionan con la hipercalcemia causada por el exceso de vitD, como confusión, anorexia, vómitos y debilidad muscular; y con la hiper calciuria, como poliuria y cálculos urinarios. En intoxicaciones crónicas también se puede producir nefrocalcinosis, desmineralización ósea y dolor, y en algunas ocasiones arritmias e incluso la muerte.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó en 2019 una nota de seguridad advirtiendo de la aparición de casos graves de hipercalcemia por sobredosificación de medicamentos con colecalciferol en niños y calcifediol en adultos⁴¹. Estos casos estaban asociados a errores en la prescripción, en la dispensación o en la administración de los suplementos de vitD.

Los casos de hipercalcemia en pediatría estaban relacionados con la utilización de dosis diarias de colecalciferol muy superiores a las recomendadas. En algunos de ellos se había utilizado una presentación para adultos, no autorizada en pediatría por su alta concentración.

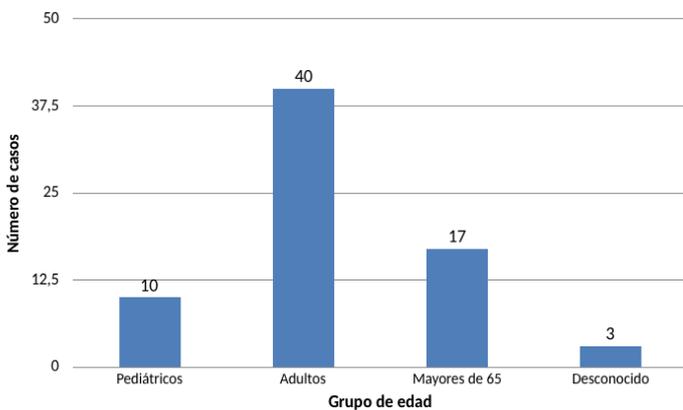
En adultos los casos graves se asociaron a la utilización de pautas de dosificación más frecuentes que las recomendadas. Los errores más comunes ocurrieron por la utilización de forma diaria de presentaciones que deben prescribirse solamente una vez al mes. La disponibilidad de diversas presentaciones de calcediol con pautas de administración diferentes (diaria, semanal, mensual o única) se considera que es un factor que propicia la aparición de estos errores.

En septiembre de 2019, la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana, FEDRA, recogía 1051 casos de sospecha de reacciones adversas causadas por suplementos de vitD⁴². De estos casos, 70 habían sido notificados desde el Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León, 16 de ellos de naturaleza grave. En el gráfico 2 se recoge la distribución de casos por grupo de edad.

Asimismo, en diferentes áreas de nuestro Servicio de Salud se han detectado errores de medicación, tanto en el uso de colecalciferol como de calcifediol.

- En la prescripción se han identificado errores en la posología (dosis y frecuencia de administración), así como en la duración del tratamiento (prescripciones que se mantienen en el tiempo de manera crónica). También se han detectado duplicidades en las que al mismo paciente se le prescribe un tratamiento de mantenimiento, generalmente vitD en combinación con calcio, y recibe además dosis extras de vitD sin una indicación que lo justifique.

Gráfico 2. Distribución por grupos de edad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos causadas por derivados de vitD



- En la dispensación se han detectado errores por dispensar un medicamento diferente al prescrito (confusiones entre los medicamentos en envase multidosis que tienen concentraciones diferentes de colecalciferol, ver en tabla 9) o una presentación diferente (solución oral, ampolla bebible).

Por todo ello, para reducir el riesgo de error es importante seguir las recomendaciones propuestas por la AEMPS (*aclaraciones por parte de SACYL*).

- En la prescripción:
 - Seleccionar la presentación del medicamento adecuada para cada

paciente y situación. Así, en pacientes pediátricos se deben utilizar las gotas orales. Los medicamentos comercializados en presentaciones para la administración mensual o trimestral no se pueden fraccionar.

- Asegurarse de que en la receta se indica el nombre de la presentación, la dosis por toma y la frecuencia de administración.
- Explicar la pauta de tratamiento al paciente/cuidador con claridad, haciendo hincapié en la frecuencia de administración. En este sentido se recomienda valorar la adherencia y se recuerda que sólo se deben utilizar pautas acumuladas en pacientes con tratamientos continuados y cuando se comprendan adecuadamente las instrucciones de uso.
- Confirmar que se está administrando correctamente el producto en las visitas sucesivas.
- Explicar los riesgos derivados de la sobredosis de vitD e instruir acerca de los síntomas sugestivos (*de tipo inespecífico: confusión, poliuria, polidipsia, anorexia, vómitos y debilidad muscular*).
- En la dispensación:
 - Antes de la dispensación, comprobar que la presentación, la dosis y la frecuencia de administración son adecuadas para el paciente y situación. Confirmar que la presentación a dispensar se corresponde con la prescrita.
 - En el momento de la dispensación, revisar la medicación con los pacientes/padres y asegurar que conocen con exactitud la pauta posológica prescrita.

Los aplicativos de prescripción informatizada constituyen una herramienta útil para disminuir errores tanto en la prescripción como en la dispensación de los medicamentos al incluir información estandarizada sobre los mismos. Está en proceso la incorporación de diferentes medidas de mejora en los sistemas de información para procurar un uso seguro de los suplementos de vitD.

8 Conclusiones

- No se recomienda la determinación de niveles de 25(OH)D a modo de cribado poblacional.
- La mayoría de la población tiene unas concentraciones adecuadas de 25(OH)D para mantener la salud ósea, por lo que se aconseja tener una actitud prudente y conservadora a la hora de utilizar los derivados de vitD.
- El tratamiento del déficit de vitD siempre debe incluir consejos sobre un estilo de vida saludable.
- Colecalciferol y calcifediol no son equivalentes. Colecalciferol es el fármaco de elección en general y calcifediol se considera adecuado en insuficiencia hepática y síndrome de malabsorción.
- A la hora de instaurar o mantener la suplementación con vitD, valorar siempre la relación beneficio-riesgo y plantearse la deprescripción cuando el beneficio sea dudoso.
- En caso de necesidad de tratamiento, se recomienda preferentemente la utilización de presentaciones de uso diario para prevenir posibles intoxicaciones por sobredosificación debidas a errores de prescripción o de mala interpretación de la posología.
- Es importante notificar todas las sospechas de reacciones adversas que puedan haber sido causadas por los derivados de vitD a través del Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León o mediante el formulario electrónico disponible en www.notificaRAM.es

Tabla 9. Productos farmacéuticos incluidos en la prestación farmacéutica SNS según el nomenclátor oficial de junio 2020

			PRESENTACIÓN ⁴³	INDICACIONES POSOLOGÍA ADULTOS ⁴⁴
Colecalciferol	DOSIS ACUMULADA (no fraccionable)	De carga	Colecalciferol 100.000 UI cápsula blanda (BENFEROL CHOQUE®)	Tratamiento de la deficiencia de vitD. Dosis única.
			Colecalciferol 50.000 UI ampolla sol oral (VIDESIL®) o capsula blanda (BENFEROL CHOQUE®)	Tratamiento de la deficiencia de vitD. Máximo 100.000 UI en la primera semana.
		De mantenimiento	Colecalciferol 30.000 UI comprimido (COLECALCIFEROL ROVI®)	Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitD. Coadyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis. Equivale a la dosis mensual. Si se usa como dosis de carga: máx. 120.000 UI/mes, durante máx. 3 meses.
			Colecalciferol 25.000UI capsula dura o frasco sol oral (DELTIUS® y THORENS®) o sobre sol oral (DEVIK®)	Tratamiento de la deficiencia de vitD. Primer mes 25.000 UI/sem, después reducir dosis según gravedad y respuesta al tratamiento.
			Colecalciferol 25.000 UI ampolla sol oral (VIDESIL®) o capsula blanda (BENFEROL MENSUAL®)	Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitD y adyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis. 25.000 UI/mes
	DOSIS DIARIA (envases multidosis)		Colecalciferol 10.000 UI/ml gotas orales en solución, frasco 10 ml (DELTIUS®)	Prevención de deficiencia de vitD y como adyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis: 600 UI-800 UI/día. Tratamiento de la deficiencia de la vitD: 800 UI/día. Si dosis más altas necesarias: individualizar. La dosis diaria no debería exceder las 4.000 UI. 1 ml = 50 gotas. 5 mcg/gota = 200 UI/gota
		Colecalciferol 2.000 UI/ml solución oral, frasco de 10 ml con cuentagotas o de 30 ml con jeringa (VITAMINA D3 KERN PHARMA®)	Prevención deficiencia vitD: 200UI-400UI/día Profilaxis osteomalacia: 400UI-800UI, Tratamiento osteomalacia: 12.00UI/día primeros 7-10 días hasta normalizar concentraciones de calcio y fósforo. 1 ml = 30 gotas. 1,6 mcg/gota = 66 UI/gota	
Calcifediol	DOSIS ACUMULADA (no fraccionable)	De carga	Calcifediol 3 mg ampolla bebible (HIDROFEROL CHOQUE®)	Tratamiento deficiencia vitD. Dosis única. Si necesario, repetir tras ≥2 meses 3 mg = 180.000 UI
		Mantenimiento a corto plazo	Calcifediol 0,266 mg cápsula blanda o ampolla bebible (HIDROFEROL®)	Insuficiencia vitD: 0,266 mg/mes, 2 meses. Déficit vitD: 0,266 mg/mes, 4 meses. Coadyuvante osteoporosis si déficit vitD: 0,266 mg/mes, 3-4 meses. 0,266 mg = 16.000 UI
	DOSIS DIARIA (envases multidosis)		Calcifediol 0,1 mg/ml gotas orales, frascos de 10 y 20 ml (HIDROFEROL®)	Deficiencia de vitD: 4-12 mcg/día. Osteomalacia hepática: 20-50 mcg/día. Problemas óseos inducidos por fármacos: 8-40mcg/día. Osteodistrofia renal: 50-100 microgramos/día. Si necesario, aumentar dosis a intervalos de 4 semanas. 1 ml = 25 gotas. 4 mcg/gota = 240 UI/gota.

Bibliografía

- Salwen MJ. Vitamins and Trace Elements. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Capítulo 26, 416-427. A través de ClinicalKey - Elsevier.
- Montero-Odasso M. La vitamina D. Una hormona encubierta. Rev Esp Geriátr Gerontol. 2014;49(5):199-200.
- Centro Vasco de Información de Medicamentos (CEVIME). Vitamina D: evidencias y controversias. Boletín INFAC. Año 2012. Volumen 20. Disponible en: <https://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>
- Neale RE, Khan SR, Lucas RM, Waterhouse M, Whiteman DC, Olsen CM. The effect of sunscreen on vitamin D: a review. Br J Dermatol. 2019 Nov;181(5):907-915. Epub ahead of printing.
- National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Vitamin D - Fact sheet for health professionals. 7 Agosto 2019. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
- Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. En: Degroot L, Jameson JL y Burger HG. Endocrinology: Adult and Pediatric. 7ª Edición. Filadelfia: Saunders; 2016. p. 1009-1028.
- Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017 Mar;64 Suppl 1:7-14.
- Rigueira García AI. Guía clínica de suplementos de calcio y vitamina D en personas adultas. 12 Diciembre 2015. Disponible en: <https://cutt.ly/UyC8mC6>
- Jódar Gimeno E. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D: guías internacionales y nacionales. Rev Osteoporos Metab Miner. 2014 Mar; 6(Suppl 1): 19-22.
- 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.
- CONCYLIA. Sistema de Información de Medicamentos de Castilla y León.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria - BIFAP EXPRES 2018. Disponible en: <http://bifap.aemps.es>
- Carbonell Abella C. Vitamina D: indicaciones para el cribado y tratamiento. FMC. 2019; 26(8):441-7.
- Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra (BITN). Cribado y suplementación de vitamina D en adultos: sol y sombras. Año 2018. Volumen 26, Nº 4. Disponible en <https://cutt.ly/dyC8EsR>
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. Mol Aspects Med. 2008 December; 29(6): 361-368.
- Brescia V, Tampona M, Cardinali R. Biological variability of serum 25-hydroxyvitamin D and other biomarkers in healthy subjects. Lab Medicine. 2013 February; 44(1): 20-24.
- Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. UpToDate [Internet, citado 10/09/2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
- Rockwell M, Kraak V, Hulver M, Epling J. Clinical management of low vitamin D: a scoping review of physicians' practices. Nutrients 2018;10(4):493.
- Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D deficiency - is there really a pandemic? N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1817-1820.
- Grupo de trabajo de adecuación de la demanda de niveles sanguíneos de vitamina D en los Hospitales de Valladolid. Adecuación de la demanda de niveles de vitamina D en sangre. Documento de consenso. Aprobado julio 2019.
- GuíaSalud. No hacer: Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEBC). [Internet] [citado 10 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://cutt.ly/lyC8IAU>
- Bonis Sanz J. Determinación de vitamina D en suero. AMF 2018;14(1):25-27.
- Rosen HN. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. UpToDate [Internet, citado 30/07/2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
- US Preventive Services Task Force. Final update summary: vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-swelling adults: preventive medication [Internet, citado 10/09/2019]. Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org>
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Nov;6(11):847-858.
- Heneghan C, Mahtani KR. EBM Verdict: Primary care. Vitamin D does not prevent fractures and falls. BMJ Evid-Based Med. 2019;24(4):147-8.
- Ministerio de Sanidad y Política Social. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE núm. 174, de 20 de julio de 2009, páginas 60904-13.
- Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 7.
- Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, Asokan GV, Robak EW, Whamond L, Robinson SA. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 9.
- Banco de Preguntas Preevid. Vitamina D y COVID-19. Murciasalud, 2020. Disponible en <http://www.murciasalud.es/preevid/23648>
- Grup del Medicament [Internet]. ¿Suplementos de vitamina-D? No en personas sanas. Dic 2018. Disponible en <https://cutt.ly/4yBwmDf>
- Cucalón Arenal JM, Blay Cortés MG, Zumeta Fustero J, Blay Cortés V. Actualización en el tratamiento con colecalciferol en la hipovitaminosis D desde atención primaria. Med Gen Fam. 2019; 8(2): 68-78.
- Carpenter T. Etiology and treatment of calcipenic rickets in children. UpToDate [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Feb;101(2):394-415.
- Kushner R, Cummings S, Herron DM. Bariatric surgery: Postoperative nutritional management - UpToDate [Internet, citado 30/07/2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
- Smelt HJM, Pouwels S, Smulders JF. The influence of different cholecalciferol supplementation regimes on 25(OH) cholecalciferol, calcium and parathyroid hormone after bariatric surgery. Medicina (Kaunas). 2019 Jun;55(6):252.
- Vitamin D. En: Micromedex [Base de datos en Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; [citado 08/10/2019]. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com>
- Rigueira García AI. Recomendaciones sobre suplementos de vitamina D y calcio para las personas adultas en España. Rev Esp Salud Pública 2012; 86: 461-482.
- Grup del Medicament [Internet]. A vueltas con la vitamina D: cuándo realizar su determinación plasmática y cómo tratar su déficit. Jun 2019. Disponible en <https://cutt.ly/NyC8Px1>
- Tenni P, Dunbabin D. A guide to deprescribing vitamin D and calcium. [Internet, citado 10/09/2019]. Disponible en: <https://www.primaryhealthtas.com.au>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad MUH (FV), 2/2019. Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría [Internet, citado 10/09/2019]. Disponible en: <https://cutt.ly/dyC8ACP>
- Centro de estudios sobre la seguridad de medicamentos - CESME. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León. Consulta realizada el 16/09/2019.
- MSC. Aplicación interactiva de consumo farmacéutico entre MSC y Organismos de Farmacia. Alcántara - Nomenclátor Oficial de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Último acceso: 11/06/2020.
- CIMA - Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Fichas técnicas. Disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>