Evaluación, Tratamiento y Prevención de la Deficiencia de Vitamina D: Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Endocrina

Autores: Michael F. Holick, Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari, Catherine M. Gordon, David A. Hanley, Robert P. Heaney, M. Hassan Murad y Connie M. Weaver

Fuente del artículo traducido:

Michael F. Holick, N. C.-F. (2011). Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.

ABSTRACTO

Objetivo: El objetivo fue proporcionar directrices a los profesionales de la salud para la evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D, con un enfoque especial en la atención de pacientes en riesgo de presentar esta deficiencia.

Participantes: El Equipo de Trabajo estuvo integrado por un presidente, seis expertos adicionales y un metodólogo. No recibió financiamiento ni remuneración de entidades corporativas.

Proceso de Consenso: El consenso se fundamentó en revisiones sistemáticas de la evidencia y en discusiones realizadas durante varias conferencias telefónicas y comunicaciones por correo electrónico. El borrador elaborado por el Equipo de Trabajo fue revisado sucesivamente por el Subcomité de Guías Clínicas de la Sociedad Endocrina, el Comité de Asuntos Clínicos y las asociaciones coauspiciadoras, y se publicó en el sitio web de la Sociedad Endocrina para la revisión de los miembros. En cada etapa del proceso de revisión, el Equipo de Trabajo recibió comentarios escritos e incorporó los cambios necesarios.

Conclusiones: Considerando que la deficiencia de vitamina D es muy frecuente en todos los grupos de edad y que pocos alimentos contienen esta vitamina, el Equipo de Trabajo recomendó la suplementación en niveles de ingesta diaria sugerida y en el límite superior tolerable, según la edad y las circunstancias clínicas. También se sugirió la medición del nivel de 25-hidroxivitamina D en suero mediante un ensayo confiable como la prueba diagnóstica inicial en pacientes en riesgo de deficiencia. Se recomendó el tratamiento con vitamina D_2 o vitamina D_3 para los pacientes que presentaban deficiencia. En la actualidad, no hay suficiente evidencia para recomendar el tamizaje de individuos que no estén en riesgo de deficiencia ni para prescribir vitamina D con el fin de obtener beneficios no calcémicos en la protección cardiovascular.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

1.0. Procedimiento diagnóstico

1.1 Recomendamos realizar el tamizaje de la deficiencia de vitamina D en individuos que se encuentran en riesgo. No recomendamos el tamizaje poblacional para la deficiencia de vitamina D en aquellos que no presentan riesgo (1 | ⊕⊕⊕⊕).

1.2 Recomendamos medir el nivel de la concentración de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] en suero, mediante un ensayo confiable, para evaluar el estado de vitamina D en pacientes en riesgo de deficiencia. La deficiencia de vitamina D se define como un nivel de 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml (50 nmol/litro), y la insuficiencia de vitamina D como un nivel de 25(OH)D de 21 a 29 ng/ml (525 a 725 nmol/litro). No recomendamos la realización de la prueba de la concentración de 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)2D] para este propósito y sugerimos su uso únicamente para el monitoreo de ciertas condiciones, como trastornos adquiridos y hereditarios del metabolismo de la vitamina D y del fosfato (1 | ⊕⊕⊕⊕).

2.0 Ingestas dietéticas recomendadas de vitamina D para pacientes con riesgo de deficiencia de vitamina D

2.1 Sugerimos que los lactantes y niños de 0 a 1 año requieren al menos 400 UI/día (UI = 25 ng) de vitamina D, mientras que los niños de 1 año en adelante necesitan al menos 600 UI/día para optimizar la salud ósea. Actualmente, no se sabe si las dosis de 400 y 600 UI/día para niños de 0 a 1 año y de 1 a 18 años, respectivamente, son suficientes para proporcionar todos los beneficios no esqueléticos potenciales asociados con la vitamina D, así como para maximizar la salud ósea y la función muscular. Sin embargo, para incrementar de manera continua el nivel de 25(OH)D en sangre por encima de 30 ng/ml (75 nmol/litro), puede ser necesario al menos 1000 UI/día de vitamina D (2 | ⊕⊕⊕⊕).

2.2 Sugerimos que los adultos de 19 a 50 años necesitan al menos 600 UI/día de vitamina D para optimizar la salud ósea y la función muscular. No se ha determinado si 600 UI/día son suficientes para proporcionar todos los beneficios no esqueléticos potenciales asociados con la vitamina D. Sin embargo, para incrementar de manera continua el nivel de 25(OH)D en sangre por encima de 30 ng/ml, puede ser necesario un aporte de al menos 1500 a 2000 UI/día de vitamina D (2 | ⊕⊕⊕⊕).

2.3 Sugerimos que todos los adultos de 50 a 70 años y aquellos de 70 años en adelante requieren al menos 600 y 800 UI/día de vitamina D, respectivamente. Actualmente, no se sabe si estas dosis son suficientes para proporcionar todos los beneficios no esqueléticos potenciales asociados con la vitamina D. Sin embargo, para incrementar el nivel de 25(OH)D en sangre por encima de 30 ng/ml, puede ser necesario un aporte de al menos 1500 a 2000 UI/día de vitamina D adicional (2 | ⊕⊕⊕⊕).

2.4 Sugerimos que las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia requieren al menos 600 UI/día de vitamina D y reconocemos que puede ser necesario un aporte de al menos 1500 a 2000 UI/día para mantener un nivel de 25(OH)D en sangre por encima de 30 ng/ml (2 | ⊕⊕⊕○).

2.5 Sugerimos que los niños y adultos obesos, así como aquellos que están bajo tratamiento con medicamentos anticonvulsivos, glucocorticoides, anti fúngicos como el ketoconazol y medicamentos para el VIH/SIDA, reciban al menos de dos a tres veces mayor cantidad de vitamina D según su grupo de edad para satisfacer las necesidades de vitamina D de su organismo (2 | ⊕⊕⊕⊕).

2.6 Sugerimos que los límites superiores tolerables (UL) de mantenimiento de vitamina D, no deben ser superados sin supervisión médica, sean de 1000 UI/día para lactantes de hasta 6 meses, 1500 UI/día para lactantes de 6 meses a 1 año, al menos 2500 UI/día

para niños de 1 a 3 años, 3000 UI/día para niños de 4 a 8 años y 4000 UI/día para todos los mayores de 8 años. Sin embargo, pueden ser necesarios niveles más altos de 2000 UI/día para niños de 0 a 1 año, 4000 UI/día para niños de 1 a 18 años y 10,000 UI/día para niños y adultos de 19 años en adelante para corregir la deficiencia de vitamina D (2|⊕⊕⊕⊕).

3.0 Estrategias de tratamiento y prevención

3.1 Sugerimos utilizar vitamina D_2 o vitamina D_3 para el tratamiento y la prevención de la deficiencia de vitamina D (2|⊕⊕⊕⊕).

3.2 Para lactantes y niños pequeños de 0 a 1 año con deficiencia de vitamina D, recomendamos un tratamiento con 2000 UI/día de vitamina D_2 o vitamina D_3, o con 50,000 UI de vitamina D_2 o vitamina D_3 una vez a la semana durante 6 semanas, para alcanzar un nivel en sangre de 25(OH)D superior a 30 ng/ml, seguido de una terapia de mantenimiento de 400-1000 UI/día (2|⊕⊕⊕⊕).

3.3 Para niños de 1 a 18 años con deficiencia de vitamina D, recomendamos un tratamiento con 2000 UI/día de vitamina D_2 o vitamina D_3 durante al menos 6 semanas, o con 50,000 UI de vitamina D_2 una vez a la semana durante al menos 6 semanas, para alcanzar un nivel en sangre de 25(OH)D superior a 30 ng/ml, seguido de una terapia de mantenimiento de 600-1000 UI/día (2|⊕⊕⊕⊕).

3.4 Recomendamos que todos los adultos con deficiencia de vitamina D sean tratados con 50,000 UI de vitamina D_2 o vitamina D_3 una vez a la semana durante 8 semanas, o con un equivalente de 6000 UI de vitamina D_2 o vitamina D_3 diariamente, para lograr un nivel en sangre de 25(OH)D superior a 30 ng/ml, seguido de una terapia de mantenimiento de 1500-2000 UI/día (2|⊕⊕⊕⊕).

3.5 En pacientes obesos, en aquellos con síndromes de mala absorción y en pacientes que están tomando medicamentos que afectan el metabolismo de la vitamina D, recomendamos una dosis más alta (dos a tres veces mayor; al menos 6000–10,000 UI/día) de vitamina D para tratar la deficiencia y mantener un nivel de 25(OH)D superior a 30 ng/ml, seguido de una terapia de mantenimiento de 3000–6000 UI/día (2|⊕⊕⊕⊕).

3.6 En pacientes con producción extra renal de 1,25(OH)2D, recomendamos un monitoreo continuo de los niveles de 25(OH)D y de calcio sérico durante el tratamiento con vitamina D para prevenir la hipercalcemia (2|⊕⊕⊕⊕).

3.7 En pacientes con hiperparatiroidismo primario y deficiencia de vitamina D, se sugiere el tratamiento con vitamina D según sea necesario. Es importante monitorear los niveles de calcio sérico (2|⊕⊕⊕⊕).

4.0 Beneficios no relacionados con el calcio de la vitamina D

4.1 Recomendamos a los profesionales de salud prescribir suplementación de vitamina D para la prevención de caídas. No recomendamos la suplementación de vitamina D por encima de las necesidades diarias recomendadas con el objetivo de prevenir enfermedades cardiovasculares, la mortalidad o mejorar la calidad de vida (2|⊕⊕⊕⊕).

MÉTODO DE DESARROLLO DE GUÍAS CLÍNICAS BASADAS EN LA EVIDENCIA

El Equipo de Trabajo encargó la realización de dos revisiones sistemáticas de la literatura para respaldar sus recomendaciones principales. Utilizó un lenguaje adecuado y descripciones gráficas sobre el nivel de la recomendación y la calidad de la evidencia, basándose en las pautas del sistema GRADE (Clasificación de Recomendaciones, Evaluación, Desarrollo y Evaluación).

El Subcomité de Guías Clínicas de la Sociedad Endocrina consideró que la deficiencia de vitamina D era un tema prioritario que necesitaba guías de práctica y designó un Equipo de Trabajo para formular recomendaciones basadas en evidencia. Este Equipo de Trabajo siguió el enfoque recomendado por el grupo GRADE, un colectivo internacional con experiencia en el desarrollo e implementación de guías basadas en evidencia (1). Se ha publicado una descripción detallada del esquema de clasificación en otro lugar (2). El Equipo de Trabajo utilizó la mejor evidencia de investigación disponible para desarrollar algunas de las recomendaciones. Además, encargó la realización de dos revisiones sistemáticas de la literatura para sustentar sus recomendaciones importantes.

El Equipo de Trabajo también utilizó un lenguaje coherente y descripciones gráficas para expresar tanto el nivel de confianza de las recomendaciones como la calidad de la evidencia. En relación con el nivel de la recomendación, las recomendaciones de alto nivel utilizan la frase "recomendamos" y el número 1, mientras que las recomendaciones de bajo nivel emplean la frase "sugerimos" y el número 2. Los círculos rellenos indican la calidad de la evidencia: ⊕○○○ representa evidencia de muy baja calidad; ⊕⊕○○, baja calidad; ⊕⊕⊕○, calidad moderada; y ⊕⊕⊕⊕, alta calidad. El Equipo de Trabajo tiene seguridad en que los pacientes que reciben atención conforme a las recomendaciones de alto nivel obtendrán, en promedio, más beneficios que daños. Las recomendaciones de bajo nivel requieren una consideración más cuidadosa de las circunstancias, valores y preferencias del paciente para determinar el mejor plan de acción. A cada recomendación se le asocia una descripción de la evidencia y los valores que los panelistas consideraron al formularla; en algunos casos, se incluyen observaciones, donde los panelistas ofrecen sugerencias técnicas sobre condiciones de prueba, dosificación y monitoreo. Estos comentarios técnicos reflejan la mejor evidencia disponible aplicada a un paciente típico en tratamiento. A menudo, esta evidencia proviene de observaciones no sistemáticas de los panelistas y de sus valores y preferencias; por lo tanto, estas observaciones deben interpretarse como sugerencias.

FOTOBIOLOGÍA, METABOLISMO, FISIOLOGÍA Y FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA VITAMINA D

La vitamina D es la única hormona que puede ser sintetizada en la piel a partir de la exposición al sol (3-7). Se presenta en dos formas: la vitamina D_2, que se obtiene de la exposición a la radiación UV del esterol de levadura ergosterol y se encuentra naturalmente en los champiñones expuestos al sol; y la vitamina D_3, que se sintetiza en la piel y está presente en pescados ricos en aceite como el salmón, la caballa y el arenque. La vitamina D_3 comercialmente disponible se produce a partir del precursor del colesterol 7-dehidrocolesterol, que se encuentra en la piel o se obtiene de la lanolina (3). Ambas formas, D_2 y D_3, se utilizan para la fortificación de alimentos y en suplementos

de vitamina D. La vitamina D (D puede referirse a D_2, D_3 o ambas) una vez que se ingiere se incorpora en los quilomicrones, que son absorbidos por el sistema linfático y entran en la circulación venosa. La vitamina D que proviene de la piel o de la dieta es biológicamente inerte y requiere su primera hidroxilación en el hígado por la vitamina D-25-hidroxilasa (25-OHase) para convertirse en 25(OH)D (3,8). Posteriormente, 25(OH)D necesita una segunda hidroxilación en los riñones, realizada por la 25(OH)D-1α-OHasa (CYP27B1), para convertirse en la forma biológicamente activa de la vitamina D, $1,25(OH)_2D$ (3,8). Esta forma activa interactúa con su receptor nuclear de vitamina D, presente en el intestino delgado, los riñones y otros tejidos (3,8). El $1,25(OH)_2D$ estimula la absorción intestinal de calcio (9). Sin la presencia de vitamina D, solo se absorbe entre el 10 y el 15% del calcio dietético y aproximadamente el 60% del fósforo. La suficiencia de vitamina D incrementa la absorción de calcio y fósforo en un 30-40% y un 80%, respectivamente (3,10). El $1,25(OH)_2D$ interactúa con su receptor en los osteoblastos para estimular la expresión del ligando activador del receptor del factor nuclear κB, lo que induce a los monocitos inmaduros a diferenciarse en osteoclastos maduros, responsables de disolver la matriz y movilizar el calcio y otros minerales del esqueleto. En los riñones, el $1,25(OH)_2D$ promueve la reabsorción de calcio del filtrado glomerular (3,11).

El receptor de vitamina D está presente en la mayoría de los tejidos y células del organismo (3,12). El $1,25(OH)_2D$ tiene una amplia variedad de acciones biológicas, que incluyen la inhibición de la proliferación celular, la inducción de la diferenciación terminal, la inhibición de la angiogénesis, la estimulación de la producción de insulina, la inhibición de la producción de renina y la estimulación de la producción de catelicidina en los macrófagos (3,12-14). Además, el $1,25(OH)_2D$ estimula su propia degradación al aumentar la expresión de la 25-hidroxivitamina D-24-OHasa (CYP24R), que metaboliza 25(OH)D y $1,25(OH)_2D$ en formas inactivas solubles en agua. Existen diversos tejidos y células que presentan actividad de 1-OHasa (3, 7, 12, 13). La producción local de $1,25(OH)_2D$ puede regular hasta 200 genes, lo que podría facilitar muchos de los beneficios pleiotrópicos para la salud que se han asociado con la vitamina D (3-7,12).

PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La deficiencia de vitamina D ha sido históricamente definida y recientemente recomendada por el Instituto de Medicina (IOM) como un nivel de 25(OH)D inferior a 20 ng/ml. La insuficiencia de vitamina D se considera un nivel de 25(OH)D entre 21 y 29 ng/ml (3, 10,16-20). Según estas definiciones, se estima que entre el 20% y el 100% de los hombres y mujeres mayores en Estados Unidos, Canadá y Europa que aún residen en la comunidad son deficientes en vitamina D (3,21-25). Los niños y los adultos jóvenes y de mediana edad presentan un riesgo igualmente alto de deficiencia e insuficiencia de vitamina D a nivel mundial. Esta deficiencia es común en Australia, el Medio Oriente, India, África y América del Sur (3, 26, 27). En Estados Unidos, más del 50% de los adolescentes hispanos y afroamericanos en Boston, así como el 48% de las niñas blancas preadolescentes en Maine, tenían niveles de 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml (29). Además, el 42% de las niñas y mujeres afroamericanas de 15 a 49 años en todo Estados Unidos presentaron niveles de 25(OH)D inferiores a 15 ng/ml al final del invierno (30), y el 32% de los estudiantes y médicos sanos en un hospital de Boston tenían 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml (31). Las mujeres embarazadas y lactantes que toman un

suplemento prenatal y un suplemento de calcio que contiene vitamina D siguen presentando un alto riesgo de deficiencia de vitamina D (32-34).

CAUSAS DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La principal fuente de vitamina D para niños y adultos es la exposición a la luz solar natural (3, 7, 35-37). Muy pocos alimentos contienen vitamina D de manera natural o se encuentran fortificados con esta. Por lo tanto, la causa principal de la deficiencia de vitamina D es la exposición insuficiente al sol (5-7,38). El uso de un protector solar con un factor de protección solar de 30 reduce la síntesis de vitamina D en la piel en más del 95% (39). Las personas con un tono de piel naturalmente oscuro tienen una protección solar natural y requieren de tres a cinco veces más tiempo de exposición para sintetizar la misma cantidad de vitamina D que una persona con un tono de piel claro (40,41). Existe una asociación inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D y un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m^2; por lo tanto, la obesidad está relacionada con la deficiencia de vitamina D (42). Existen varias causas de deficiencia de vitamina D (3,38). Los pacientes con síndromes de mala absorción de grasas y los pacientes bariátricos a menudo son incapaces de absorber la vitamina D, que es liposoluble. Además, los pacientes con síndrome nefrótico pierden 25(OH)D unido a la proteína transportadora de vitamina D en la orina (3). Aquellos que toman una variedad de medicamentos, incluidos anticonvulsivos y tratamientos para el SIDA/HIV, se encuentran en riesgo, ya que estos fármacos aumentan el catabolismo de 25(OH)D y 1,25(OH)$_2$D. Los pacientes con trastornos granulomatosos crónicos, ciertos linfomas e hiperparatiroidismo primario, que tienen un aumento del metabolismo de 25(OH)D a 1,25(OH)$_2$D, también presentan alto riesgo de deficiencia de vitamina D (44,45).

CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La deficiencia de vitamina D provoca alteraciones en el metabolismo del calcio, fósforo y hueso. Específicamente, esta deficiencia disminuye la eficiencia de la absorción intestinal de calcio y fósforo de la dieta, lo que resulta en un aumento de los niveles de PTH (3, 10, 22, 23). El hiperparatiroidismo secundario mantiene el calcio sérico en un rango normal a expensas de movilizar calcio del esqueleto y aumentar la excreción de fósforo en los riñones. El incremento de la actividad osteoclástica mediado por la PTH genera áreas localizadas de debilidad ósea y provoca una disminución generalizada en la densidad mineral ósea (BMD), resultando en osteopenia y osteoporosis. La fosfaturia asociada al hiperparatiroidismo secundario provoca niveles de fósforo sérico que se encuentran en el límite inferior de los rangos normales o bajos. Esto conlleva a una proporción de calcio-fósforo inadecuado, causando un defecto de mineralización en el esqueleto (3,46). En los niños pequeños con bajo contenido mineral en su esqueleto, este defecto provoca diversas deformidades esqueléticas clásicamente conocidas como raquitismo (24,47). En los adultos, las placas epifisarias están cerradas y hay suficiente mineral en el esqueleto para prevenir deformidades, por lo que este defecto de mineralización, conocido como osteomalacia, a menudo pasa desapercibido. Sin embargo, la osteomalacia causa una disminución en la densidad mineral ósea (BMD) y se asocia con dolores y molestias, ya sean localizados o generalizados, en huesos y músculos (48,49). La deficiencia de vitamina D también provoca debilidad muscular; los niños afectados tienen dificultades para mantenerse de pie y caminar (47,50), mientras

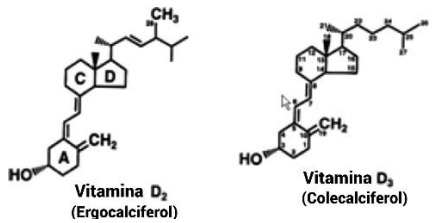
que los ancianos muestran un aumento en la inestabilidad y caídas más frecuentes (51,52), lo que incrementa su riesgo de fracturas.

FUENTES DE VITAMINA D

Una fuente principal de vitamina D para la mayoría de las personas proviene de la exposición de la piel a la luz solar, especialmente entre las 10:00 h y las 15:00 h durante la primavera, el verano y el otoño (3-5,7). La vitamina D producida en la piel puede permanecer en la circulación al menos el doble de tiempo en comparación con la vitamina D que se ingiere (53). Cuando un adulto que usa traje de baño se expone a una dosis mínima de eritema por radiación UV (un leve enrojecimiento de la piel 24 horas después de la exposición), la cantidad de vitamina D producida es equivalente a ingerir entre 10,000 y 25,000 UI. Varios factores reducen la producción de vitamina D_3 en la piel, como el aumento de la pigmentación cutánea, el envejecimiento y la aplicación tópica de protector solar (3, 39, 40). Un cambio en el ángulo cenital del sol, debido a variaciones en la latitud, la estación del año o la hora del día, afecta drásticamente la producción de vitamina D_3 en la piel (3,5). Por encima y por debajo de latitudes de aproximadamente 33°, la síntesis de vitamina D_3 en la piel es muy baja o se encuentra ausente durante la mayor parte del invierno.

Pocos alimentos contienen de manera natural vitamina D_2 o vitamina D_3 (**Tabla 1**).

Tabla 1. Fuentes de vitamina D_2 y vitamina D_3

Fuente	Contenido de vitamina D
Fuentes naturales	
Aceite de hígado de bacalao	~400–1000 UI/cucharadita de vitamina D_3
Salmón fresco, capturado en su hábitat natural	~600–1000 UI/3,5 oz de vitamina D_3
Salmón fresco de cultivo	~100–250 UI/3,5 oz de vitamina D_3, vitamina D_2
Salmón enlatado	~300–600 UI/3,5 oz de vitamina D_3
Sardinas enlatadas	~300 UI/3,5 oz de vitamina D_3
Caballa enlatada	~250 UI/3,5 oz de vitamina D_3
Atún enlatado	236 UI/3,5 oz de vitamina D_3
Hongos shiitake, frescos	~100 UI/3,5 oz de vitamina D_2
Hongos shiitake secados al sol	~1,600 UI/3,5 oz de vitamina D_2
Yema de huevo	~20 UI/yema de vitamina D_3 o D_2
Radiación solar/UVB	~20.000 UI equivalentes a la exposición a 1 dosis eritematosa mínima (MED) en traje de baño. Por lo tanto, la exposición de brazos y piernas a 0,5 DEM equivale a ingerir ~3.000 UI de vitamina D_3.
Alimentos enriquecidos	
Leche enriquecida	100 IU/8 oz, generalmente vitamina D_3
Jugo de naranja fortificado	100 UI/8 oz de vitamina D_3
Fórmulas infantiles	100 UI/8 oz de vitamina D_3
Yogures fortificados	100 IU/8 oz, generalmente vitamina D_3

Mantequilla fortificada	56 IU/3,5 oz, generalmente vitamina D_3
Margarina fortificada	429 IU/3,5 oz, generalmente vitamina D_3
Quesos fortificados	100 IU/3 oz, generalmente vitamina D_3
Cereales de desayuno fortificados	~100 UI/ración, generalmente vitamina D_3
Fuentes farmacéuticas en Estados Unidos	
Vitamina D_2 (ergocalciferol)	50.000 UI/cápsula
Drisdol (vitamina D_2) líquido	8.000 UI/cc
Fuentes suplementarias	
Multivitamínico	400, 500, 1.000 UI de vitamina D_3 o vitamina D_2
Vitamina D_3	400, 800, 1.000, 2.000, 5.000, 10.000 y 50.000 UI

UI = 25 ng.

En Estados Unidos y Canadá, la leche se fortifica con vitamina D, al igual que ciertos productos como el pan, jugos de naranja, cereal, yogures y quesos (3). En Europa, la mayoría de los países no fortifican la leche con vitamina D debido a un brote de intoxicación por esta vitamina en niños pequeños en la década de 1950, lo que resultó en la implementación de leyes que prohibieron la fortificación de alimentos con vitamina D. Sin embargo, Suecia y Finlandia han comenzado a fortificar la leche, y muchos países europeos añaden vitamina D a cereales, panes y margarinas (3).

Los suplementos multivitamínicos contienen entre 400 y 1000 UI de vitamina D_2 o vitamina D_3, mientras que las formulaciones farmacéuticas en Estados Unidos contienen únicamente vitamina D_2 (**Tabla 1**).

1.0 Procedimiento de Diagnóstico

Recomendación

1.1 Recomendamos realizar un tamizaje para la deficiencia de vitamina D en individuos que están en riesgo. No recomendamos el tamizaje poblacional para la deficiencia de vitamina D en aquellos que no presentan riesgo (1 | ⊕⊕⊕⊕).

1.1 Evidencia

No existe evidencia que demuestre los beneficios del tamizaje para la deficiencia de vitamina D a nivel poblacional. Para ello, sería necesario demostrar la viabilidad y la rentabilidad de esta estrategia de tamizaje, así como los beneficios en términos de resultados de salud significativos. En ausencia de esta evidencia, es precipitado recomendar un tamizaje generalizado en este momento.

Actualmente, la medición de 25(OH)D es apropiada en grupos de personas con alto riesgo de deficiencia de vitamina D y en quienes se podría esperar una respuesta rápida a la optimización de su estado de vitamina D (**Tabla 2**) (3, 25, 52, 54-56).

Tabla 2. Indicaciones para la medición de 25(OH)D (pacientes candidatos a tamizaje)

Raquitismo
Osteomalacia
Osteoporosis
Enfermedad renal crónica
Falla hepática
Síndromes de malabsorción
Fibrosis quística
Enfermedad inflamatoria intestinal
enfermedad de Crohn
Cirugía bariátrica
Enteritis por radiación
Hiperparatiroidismo
Medicamentos
Medicamentos anticonvulsivos
Glucocorticoides
Medicamentos contra el SIDA
Antifúngicos, *por ejemplo* ketoconazol.
Colestiramina
Niños y adultos afroamericanos e hispanos
Mujeres embarazadas y lactantes
Adultos mayores con antecedentes de caídas
Adultos mayores con antecedentes de fracturas no traumáticas
Niños y adultos obesos (IMC > 30 kg/m ^{2})
Trastornos formadores de granulomas
Sarcoidosis
Tuberculosis
Histoplasmosis
Coccidiomicosis
Beriliosis
Algunos linfomas

Recomendación

1.2 Recomendamos utilizar el nivel de 25(OH)D en suero, medido con un ensayo confiable, para evaluar el estado de vitamina D en pacientes con riesgo de deficiencia. La deficiencia de vitamina D se define como un nivel de 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml (50 nmol/litro), mientras que la insuficiencia de vitamina D se considera un nivel de 25(OH)D de 21 a 29 ng/ml (525 a 725 nmol/litro). Desaconsejamos el uso del ensayo de 1,25(OH)2D para este propósito y recomendamos su uso únicamente en el monitoreo de ciertas condiciones, como trastornos adquiridos y hereditarios del metabolismo de la vitamina D y el fosfato (1 | ⊕⊕⊕⊕).

1.2 Evidencia

El 25(OH)D es la principal forma circulante de vitamina D, con una vida media en circulación de 2 a 3 semanas, y es el mejor indicador para evaluar el estado de vitamina D (3, 8, 25, 54, 56). La vida media de 1,25$(OH)_2$D es de aproximadamente 4 horas y circula en una concentración 1000 veces menor que 25(OH)D. Su nivel en sangre está regulado rigurosamente por los niveles séricos de PTH, calcio y fosfato. El 1,25$(OH)_2$D en suero no refleja las reservas de vitamina D, y su medición no es útil para monitorear el estado de vitamina D en los pacientes. De hecho, en personas con deficiencia de vitamina D, el

$1,25(OH)_2D$ en suero puede ser normal o incluso elevado debido al hiperparatiroidismo secundario. Por lo tanto, la medición de $1,25(OH)_2D$ no es un indicador del estado de vitamina D. Sin embargo, es útil en trastornos adquiridos y hereditarios del metabolismo de 25(OH)D y fosfato, como en la enfermedad renal crónica, trastornos hereditarios de pérdida de fosfato, osteomalacia oncogénica, raquitismo por deficiencia de pseudovitamina D, raquitismo resistente a la vitamina D, así como en enfermedades crónicas formadoras de granulomas como la sarcoidosis y algunos linfomas (3, 11, 50, 57, 58).

1.2 Observaciones

Todos los ensayos clínicos, incluidas las mediciones de 25(OH)D, están sujetos a variabilidad. Esta variabilidad dificulta la definición de un único "punto de corte" que indique un estado de deficiencia de vitamina D. Existen diversas metodologías para medir 25(OH)D, como RIA, HPLC y espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida (3, 54, 59). En la práctica clínica, parece que todas las metodologías actuales son adecuadas si se busca un valor de 25(OH)D superior a los puntos de corte establecidos; por ejemplo, un valor de 40 ng/ml no es tóxico y prácticamente asegura que el "verdadero" valor del paciente sea mayor de 30 ng/ml. Un enfoque clínico que busque alcanzar un valor más alto de 25(OH)D parece ser adecuado, ya que mejorar el estado de vitamina D debería reducir diversas consecuencias adversas asociadas con la deficiencia de vitamina D a un costo muy bajo y con un riesgo mínimo de toxicidad. Finalmente, es probable que la comparabilidad de los resultados de 25(OH)D mejore a medida que se implementen de manera generalizada los estándares uniformes del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología.

Niveles recomendados de 25(OH)D

La deficiencia de vitamina D en niños y adultos es un síndrome clínico causado por un bajo nivel circulante de 25(OH)D (3, 10, 25, 47, 50). El nivel en sangre de 25(OH)D que se considera deficiencia de vitamina D sigue siendo controversial. Un estudio significativo en adultos que recibieron 50,000 UI de vitamina D_2 una vez a la semana durante 8 semanas, junto con suplementación de calcio, demostró una reducción significativa en sus niveles de PTH cuando su 25(OH)D inicial estaba por debajo de 20 ng/ml (16). Varios estudios, aunque no todos, han reportado que los niveles de PTH están inversamente relacionados con 25(OH)D y comienzan a estabilizarse en adultos con niveles de 25(OH)D entre 30 y 40 ng/ml (20-22,60); estos hallazgos son coherentes con el umbral para la prevención de fracturas de cadera y no vertebrales, según un reciente metaanálisis de ensayos controlados aleatorios doble ciego con vitamina D oral (56). Cuando mujeres posmenopáusicas con un nivel promedio de 25(OH)D en sangre de 20 ng/ml aumentaron su nivel a 32 ng/ml, incrementaron la eficiencia de la absorción intestinal de calcio en un 45–65% (17). Basándose en estos y otros estudios, se ha propuesto que la deficiencia de vitamina D se defina como un 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml, la insuficiencia como un 25(OH)D de 21–29 ng/ml, y la suficiencia como un 25(OH)D de 30–100 ng/ml (3). El informe del IOM (20) también concluyó, en parte basado en los datos de PTH, que la deficiencia de vitamina D se define como un 25(OH)D inferior a 20 ng/ml. Desestimaron el estudio de Heaney et al. (17) sobre la absorción de calcio, considerándolo el único estudio que no midió directamente la absorción de calcio, y señalaron investigaciones como la de Hansen et al. (18), que no mostraron un aumento

en la absorción intestinal de calcio en un amplio rango de niveles de 25(OH)D en suero. Sin embargo, el estudio de Heaney et al. (17) se refuerza al haber investigado el cambio en la absorción intestinal de calcio en las mismas mujeres que tenían un nivel de 25(OH)D de aproximadamente 20 ng/ml, que se elevó a un nivel medio de 32 ng/ml. La normalización de PTH en ciertos niveles de 25(OH)D implica indirectamente que estos valores pueden ser utilizados para definir deficiencia e insuficiencia, y también informan las decisiones de tratamiento. Se requieren estudios sobre la suplementación y tratamiento con vitamina D que demuestren cambios en resultados clínicamente importantes (61) a ciertos niveles de 25(OH)D, lo que proporcionaría evidencia de mayor calidad y llevaría a recomendaciones más sólidas.

2.0 INGESTA DIETÉTICA RECOMENDADA DE VITAMINA D PARA PACIENTES CON RIESGO DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D

Varios estudios recientes han sugerido que las ingestas dietéticas recomendadas (RDA) del IOM (20) pueden ser insuficientes, especialmente para pacientes con condiciones preexistentes o que están recibiendo medicamentos que los ponen en riesgo de deficiencia de vitamina D. Se revisaron estos estudios, y la (**Tabla 3**) resume las recomendaciones actuales de RDA y lo que consideramos que deberían ser las ingestas dietéticas recomendadas, especialmente para aquellos pacientes en riesgo, según la literatura más reciente. Estas recomendaciones a menudo se basan en evidencia de menor calidad (opiniones de expertos, consenso, inferencias de experimentos de ciencias básicas, estudios observacionales no comparativos o comparativos); por lo tanto, deben considerarse como sugerencias para el manejo clínico del paciente. **Tabla 3. Ingestas recomendadas de vitamina D por el IOM y el Comité de Directrices de Práctica Endocrina**

Grupo de etapa de vida	Recomendaciones de IOM	Recomendaciones del comité para pacientes con riesgo de deficiencia de vitamina D				
	IA	EAR	RDA	UL	Requisito diario	UL
Bebés						
0 a 6 meses	400 UI (10 µg)			1000 UI (25 µg)	400 a 1000 UI	2.000 UI
6 a 12 meses	400 UI (10 µg)			1.500 UI (38 µg)	400 a 1000 UI	2.000 UI
Niños						
1 a 3 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	2500 UI (63 µg)	600 a 1000 UI	4.000 UI
4 a 8 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	3000 UI (75 µg)	600 a 1000 UI	4.000 UI
Hombres						
9-13 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	600 a 1000 UI	4.000 UI
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	600 a 1000 UI	4.000 UI
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	1.500–2.000 UI	10.000 UI
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	1.500–2.000 UI	10.000 UI
51–70 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	1.500–2.000 UI	10.000 UI
>70 años		400 UI (10 µg)	800 UI (20 µg)	4000 UI (100 µg)	1.500–2.000 UI	10.000 UI
Mujeres						
9-13 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	600 a 1000 UI	4.000 UI
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	600 a 1000 UI	4.000 UI
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	1.500–2.000 UI	10.000 UI
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	1.500–2.000 UI	10.000 UI
51–70 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	1.500–2.000 UI	10.000 UI
>70 años		400 UI (10 µg)	800 UI (20 µg)	4000 UI (100 µg)	1.500–2.000 UI	10.000 UI
Embarazo						
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	600 a 1000 UI	4.000 UI
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	1.500–2.000 UI	10.000 UI
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	1.500–2.000 UI	10.000 UI
Lactancia [a]						
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	600 a 1000 UI	4.000 UI
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	1.500–2.000 UI	10.000 UI
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4000 UI (100 µg)	1.500–2.000 UI	10.000 UI

AI, ingesta adecuada; **EAR**, requerimiento promedio estimado; **UL**, nivel máximo tolerable de ingesta. [a] Requerimiento materno: 4,000–6,000 UI/d (ingesta materna para cubrir el requerimiento del lactante si este no recibe 400 UI/d).

Recomendación

2.1 Sugerimos que los lactantes y niños de 0 a 1 año requieren al menos 400 UI/d (UI = 25 ng) de vitamina D, mientras que los niños de 1 año en adelante necesitan al menos 600 UI/d para maximizar la salud ósea. Actualmente, no se sabe si estas dosis son suficientes para proporcionar todos los posibles beneficios no esqueléticos asociados con la vitamina D. Sin embargo, para mantener el nivel de 25(OH)D en sangre por encima de 30 ng/ml de manera continua, puede ser necesario administrar al menos 1000 UI/d de vitamina D (2|⊕⊕⊕⊕).

2.1 Evidencia

Desde el nacimiento hasta los 18 años

Los factores de riesgo para la deficiencia de vitamina D y el raquitismo en un lactante incluyen la lactancia materna sin suplementación de vitamina D, la pigmentación de piel oscura y la deficiencia de vitamina D en la madre (38, 50, 62-68). Durante el embarazo, el feto depende completamente de la madre para obtener vitamina D. La 25(OH)D se transfiere de la placenta al torrente sanguíneo del feto. Dado que la vida media de la 25(OH)D es de aproximadamente 2 a 3 semanas, el lactante puede mantener niveles adecuados de vitamina D durante varias semanas después del nacimiento, siempre que la madre haya tenido niveles suficientes. Sin embargo, la mayoría de las mujeres embarazadas son deficientes o insuficientes en vitamina D (33-35). En un estudio de 40 parejas madre-lactante, Lee et al. (33), informaron que el 76% de las madres y el 81% de

los recién nacidos tenían niveles de 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml al momento del nacimiento, a pesar de que durante el embarazo las madres ingirieron aproximadamente 600 UI/d de vitamina D a través de un suplemento prenatal y el consumo de dos vasos de leche.

Los lactantes dependen de la exposición al sol o de la vitamina D en la dieta para satisfacer sus requerimientos desde el nacimiento. La leche materna humana y la leche de vaca no fortificada contienen muy poca vitamina D (32). Por lo tanto, los lactantes que son alimentados exclusivamente con leche materna tienen un mayor riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina D, especialmente durante el invierno, cuando ni ellos ni sus madres pueden obtener suficiente vitamina D de la luz solar. Las estimaciones moderadas sugieren que, para mantener las concentraciones de 25(OH)D en suero por encima de 20 ng/ml, un lactante en el Medio Oeste que se alimenta con leche materna debe estar expuesto al sol en verano aproximadamente 30 minutos por semana, usando únicamente un pañal (69.70).

La leche materna y el calostro contienen cantidades bajas de vitamina D, con un promedio de 15.9 ± 8.6 UI/litro (32). Existe una relación directa entre la ingesta de vitamina D y el contenido de vitamina D en la leche materna. Sin embargo, incluso cuando las mujeres consumían entre 600 y 700 UI/d de vitamina D, el contenido de vitamina D en su leche variaba entre 5 y 136 UI/litro (76). Datos preliminares sugieren que solo después de que las mujeres lactantes recibieron 4000–6000 UI/d de vitamina D se transfirió suficiente vitamina D en la leche materna para satisfacer las necesidades del lactante (32).

Se ha informado que las ingestas de vitamina D entre 340 y 600 UI/d tienen el efecto máximo en el crecimiento lineal de los lactantes (72,73). Cuando se administró a lactantes chinos 100, 200 o 400 UI/d de vitamina D, ninguno mostró evidencia de raquitismo (74). Esta observación se alinea con lo que Jeans (75) reportó en 1950, y fue la base para recomendar que los niños solo necesitan 200 UI/d de vitamina D. Sin embargo, Markestad y Elzouki (76) informaron que los lactantes noruegos alimentados con fórmula que contenía 300 UI/d alcanzaron niveles en sangre de 25(OH)D superiores a 11 ng/ml, que en ese momento se consideraba el límite inferior de lo normal. Sin embargo, el informe del IOM establece que el nivel sanguíneo debería ser al menos de 20 ng/ml, lo que implica que consumir incluso 300 UI/d no es suficiente para satisfacer las necesidades de los lactantes (20, 47, 77).

Los profesionales de la salud pediátrica deben estar conscientes de los efectos nocivos del raquitismo en el crecimiento y el desarrollo óseo, incluidos los posibles impactos en la densidad ósea y el desarrollo de la masa ósea máxima (78). Los signos musculo esqueléticos del raquitismo cuentan con suficiente evidencia (47, 50, 66, 79, 80).

Tanto la Academia Americana de Pediatría como la Asociación Canadiense de Pediatría (77) recomendaron 400 UI/d. El IOM (20) estableció que la ingesta adecuada y la RDA para niños de 0 a 1 año y de 1 a 18 años deberían ser de 400 y 600 UI/d, respectivamente. Sin embargo, actualmente no se sabe si estas dosis son suficientes para proporcionar todos los beneficios para la salud asociados con la vitamina D en este grupo de edad.

Los lactantes que recibieron al menos 2000 UI/d de vitamina D durante el primer año de vida en Finlandia redujeron su riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 en un 88% en los

siguientes 31 años, sin reportes de toxicidad (81). Los niños japoneses que recibieron 1200 UI/d de vitamina D de diciembre a marzo, en comparación con un placebo, disminuyeron su riesgo de influenza A en un 42% (82). En un ensayo controlado aleatorio, los niños afroamericanos normo tensos (16.3 ± 1.4 años) que recibieron 2000 UI/d en lugar de 400 UI/d durante 16 semanas mostraron niveles séricos de 25(OH)D significativamente más altos (36 ± 14 vs. 24 ± 7 ng/ml) y una rigidez arterial significativamente menor (83).

Hace mucho tiempo atrás, los niños de todas las razas obtenían la mayor parte de su vitamina D a través de la exposición al sol y del consumo de leche fortificada, por lo que se consideraban innecesarios los suplementos (3,84). Sin embargo, actualmente los niños pasan más tiempo en interiores y, cuando están al aire libre, a menudo usan protección solar que limita su capacidad para sintetizar vitamina D en la piel. Además, los niños y adolescentes están ingiriendo menos leche fortificada con vitamina D (28, 29, 85-90). Existen informes que indican que los niños de todas las edades están en alto riesgo de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y sus consecuencias para la salud (91-93). Con el límite de 20 ng/ml establecido por el IOM, es necesario reevaluar la prevalencia de la deficiencia de vitamina D. No existen datos sobre cuánta vitamina D se necesita para prevenir la deficiencia en niños de 1 a 9 años. Algunos estudios han indicado que durante la pubertad, los niños mantuvieron niveles séricos de 25(OH)D por encima de 11 ng/ml con ingestas dietéticas de vitamina D de 2.5 a 10 µg/d (100 a 400 UI/d) (94). Cuando las ingestas fueron inferiores a 2.5 µg/d, los niños turcos de 12 a 17 años presentaron niveles de 25(OH)D que indican deficiencia de vitamina D, es decir, por debajo de 11 ng/ml (95). Un estudio realizado en el año 2008 de Maalouf et al. (91), sugiere que este grupo de edad necesita 2000 UI/d de vitamina D para mantener un nivel sanguíneo superior a 30 ng/ml. Otro estudio, realizado por El-Hajj Fuleihan (96), proporciona información sobre la necesidad de vitamina D en niños de 10 a 17 años (quienes presumiblemente recibieron suficiente vitamina D a través de la exposición solar, ya que vivían en Líbano) que ingirieron dosis semanales de 1,400 o 14,000 UI de vitamina D_3 durante un año. Aquellos que recibieron 1400 UI/semana aumentaron su nivel de 25(OH)D de 14 ± 8 a 17 ± 6 ng/ml, mientras que los que recibieron 14,000 UI/semana incrementaron sus niveles de 14 ± 8 a 38 ± 31 ng/ml. No se observaron signos de intoxicación (hipercalcemia) en el grupo que recibió 14,000 UI/semana, aunque tres sujetos presentaron niveles elevados de 25(OH)D al final del estudio (103, 161 y 195 ng/ml) (96).

Los niños de 9 a 18 años atraviesan un rápido aumento en su crecimiento, lo que se traduce en una necesidad considerable de calcio y fósforo para optimizar la mineralización ósea. Durante la pubertad, se incrementa el metabolismo de 25(OH)D a $1,25(OH)_2D$. A su vez, los niveles elevados de $1,25(OH)_2D$ en sangre mejoran la capacidad del intestino para absorber el calcio y fósforo de la dieta, satisfaciendo así las demandas del esqueleto en crecimiento durante esta fase de desarrollo acelerado. Sin embargo, aunque la producción de $1,25(OH)_2D$ aumenta, no hay evidencia científica hasta la fecha que indique un requerimiento mayor de vitamina D en este grupo de edad, posiblemente porque las concentraciones circulantes de $1,25(OH)_2D$ son aproximadamente 500 a 1000 veces más bajas que las de 25(OH)D (es decir, 15–60 pg/ml frente a 20–100 ng/ml, respectivamente) (97).

Recomendación

Sugerimos que los adultos de 19 a 50 años requieren un mínimo de 600 UI/d de vitamina D para optimizar la salud ósea y la función muscular. No está claro si esta cantidad es suficiente para ofrecer todos los posibles beneficios no esqueléticos asociados con la vitamina D. Sin embargo, para incrementar de manera continua el nivel en sangre de 25(OH)D por encima de 30 ng/ml, podría ser necesario consumir al menos 1500–2000 UI/d de vitamina D.

2.2 Evidencia

Edades de 19 a 50 años

Este grupo de edad presenta un riesgo de deficiencia de vitamina D debido a la disminución de actividades al aire libre y al uso intensivo de protección solar. Los datos disponibles no han investigado de manera adecuada la relación entre la ingesta total de vitamina D y los resultados en la salud, ni han demostrado que no exista una relación dosis-respuesta entre la ingesta de vitamina D y la salud ósea (20).

Muy pocos estudios han evaluado los requerimientos de vitamina D en este grupo de edad. Sin embargo, en el extenso estudio poblacional de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III), se analizó un umbral para niveles óptimos de 25(OH)D y densidad ósea de la cadera en 13,432 individuos más jóvenes (20–49 años) y mayores (50+ años) de diferentes orígenes étnicos y raciales (98). En comparación con el quintil más bajo de 25(OH)D, el quintil más alto mostró una mayor densidad ósea media del 4.1% en los jóvenes de piel blanca (prueba de tendencia; $P < 0.0001$), del 1.8% en los jóvenes de origen mexicanos-americanos ($P = 0.004$) y del 1.2% en los jóvenes de piel negra ($P = 0.08$). En los gráficos de regresión, niveles más altos de 25(OH)D en suero se asociaron con una mayor densidad mineral ósea (BMD) a lo largo del rango de referencia de 10 a 38 ng/ml en todos los subgrupos. En los jóvenes de piel blanca y en los jóvenes de origen mexicanos-americanos, niveles más altos de 25(OH)D se relacionaron con una mayor BMD, incluso por encima de 40 ng/ml. Una evaluación de 67 mujeres blancas y 70 mujeres negras premenopáusicas que consumían 138 ± 84 y 145 ± 73 UI/d, respectivamente, reveló que los niveles de 25(OH)D en suero estaban en el rango insuficiente o deficiente (concentraciones circulantes de 21.4 ± 4 y 18.3 ± 5 ng/ml, respectivamente) (99).

Durante los meses de invierno (de noviembre a mayo) en Omaha, Nebraska, el 6% de las mujeres jóvenes de 25 a 35 años ($n = 52$) mantuvieron concentraciones séricas de 25(OH)D superiores a 20 ng/ml pero inferiores a 30 ng/ml cuando la ingesta diaria estimada de vitamina D fue de entre 131 y 135 UI/d. Adultos sanos de 18 a 84 años que recibieron 1000 UI/d de vitamina D_3 durante 3 meses en invierno aumentaron sus niveles de 25(OH)D de 19.6 ± 11.1 a 28.9 ± 7.7 ng/ml (101).

Un estudio de dosis indicó que los hombres que recibieron 10,000 UI/d de vitamina D_3 durante 5 meses no presentaron alteraciones en los niveles de calcio sérico ni en la excreción urinaria de calcio. Adultos mayores de 18 años que recibieron 50,000 UI de vitamina D_2 cada 2 semanas (equivalente a 3000 UI/d) durante 6 años mantuvieron niveles normales de calcio sérico y no mostraron evidencia de toxicidad (102).

Recomendación

2.3 Sugerimos que todos los adultos de 50 a 70 años y los mayores de 70 años requieren al menos 600 y 800 UI/d, respectivamente, de vitamina D para maximizar la salud ósea y la función muscular. Actualmente, no se sabe si 600 y 800 UI/d de vitamina D son suficientes para proporcionar todos los beneficios potenciales no esqueléticos asociados con esta vitamina. (En personas de 65 años o más, recomendamos 800 UI/d para la prevención de caídas y fracturas). Sin embargo, para elevar el nivel sérico de 25(OH)D por encima de 30 ng/ml, puede ser necesario al menos 1500–2000 UI/d de vitamina D suplementaria (2|⊕⊕⊕⊕).

2.3 Evidencia

Los hombres y mujeres mayores de 51 años dependen de la luz solar para obtener la mayor parte de su requerimiento de vitamina D. El aumento en el uso de ropa y protector solar en áreas expuestas al sol, junto con la disminución del consumo de leche fortificada con vitamina D, incrementa el riesgo de deficiencia de esta vitamina (3, 31, 39, 103). Además, la edad disminuye la capacidad de la piel para producir vitamina D_3 (3). Aunque se ha sugerido que el envejecimiento puede afectar la capacidad del intestino para absorber la vitamina D dietética, estudios han demostrado que el envejecimiento no altera la absorción de dosis fisiológicas o farmacológicas de vitamina D (101,104-106).

El informe del IOM (20) sugiere que los niveles de 25(OH)D deben ser al menos de 20 ng/ml para mantener la salud esquelética. Las estimaciones anteriores han variado desde tan solo 12 hasta 40 ng/ml (107). Recientemente, Priemel et al. (108), examinaron 675 biopsias de cresta ilíaca de adultos alemanes (401 hombres, con una edad media de 58.2 años; y 270 mujeres, con una edad media de 68.2 años) para evaluar parámetros histomorfométricos estructurales, incluidos los índices de osteoide. Informaron que, aunque no pudieron establecer un nivel mínimo de 25(OH)D asociado inevitablemente con defectos de mineralización, no encontraron acumulación patológica de osteoide en ningún paciente con niveles circulantes de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml. Concluyeron que, junto con una ingesta adecuada de calcio, la dosis de suplementación de vitamina D debería asegurar que los niveles circulantes de 25(OH)D alcancen un umbral mínimo de 30 ng/ml para mantener la salud esquelética. Por el contrario, el IOM (20) concluyó a partir del mismo estudio que un nivel de 25(OH)D de 20 ng/ml era suficiente para prevenir la osteomalacia en al menos el 97.5% de la población, y por lo tanto recomendó un umbral de 20 ng/ml para mantener la salud esquelética en el 97.5% de la población adulta.

Varios estudios han evaluado la influencia de la suplementación dietética de vitamina D en los niveles séricos de 25(OH)D, PTH y la salud ósea, medida a través de la densidad mineral ósea (BMD) y el riesgo de fracturas en hombres y mujeres mayores. Varios ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego en hombres y mujeres mayores con una ingesta de 400 UI/d mostraron niveles insuficientes de 25(OH)D (25, 55, 80, 109-112). Cuando hombres y mujeres recibieron suplementos de 400 a 1000 UI/d, se observó una reducción significativa en la resorción ósea. En un ensayo aleatorizado controlado con placebo en mujeres mayores francesas, aquellas que recibieron calcio y 800 UI/d de vitamina D presentaron significativamente menos fracturas vertebrales y no vertebrales

(113). Se observó un hallazgo similar en hombres y mujeres de 65 años o más que recibieron 500 mg de calcio y 700 UI/d de vitamina D (114).

Se ha establecido un umbral para niveles óptimos de 25(OH)D y la densidad mineral ósea (BMD) de cadera en un estudio que incluyó a 13,432 individuos del NHANES III, que incluyó tanto a personas más jóvenes (20–49 años) como a mayores (>50 años) de diversos orígenes étnicos y raciales. En los gráficos de regresión, se observó que una mayor BMD de cadera estaba asociada con niveles más altos de 25(OH)D en suero a lo largo del rango de referencia de 9–37 ng/ml en todos los subgrupos.

Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad realizado en el año 2005 sobre las estrategias de prevención con vitamina D y el riesgo de fracturas encontró que la eficacia antifractura de la vitamina D aumenta con niveles más altos de 25(OH)D alcanzados (**Fig. 1**) (51). La eficacia antifractura comenzó a observarse en niveles de 25(OH)D de al menos 30 ng/ml. Este nivel solo se alcanzó en ensayos que administraron 700–800 UI/d de vitamina D_3 (en ese momento, no había ensayos de alta calidad con vitamina D_2 oral disponibles).

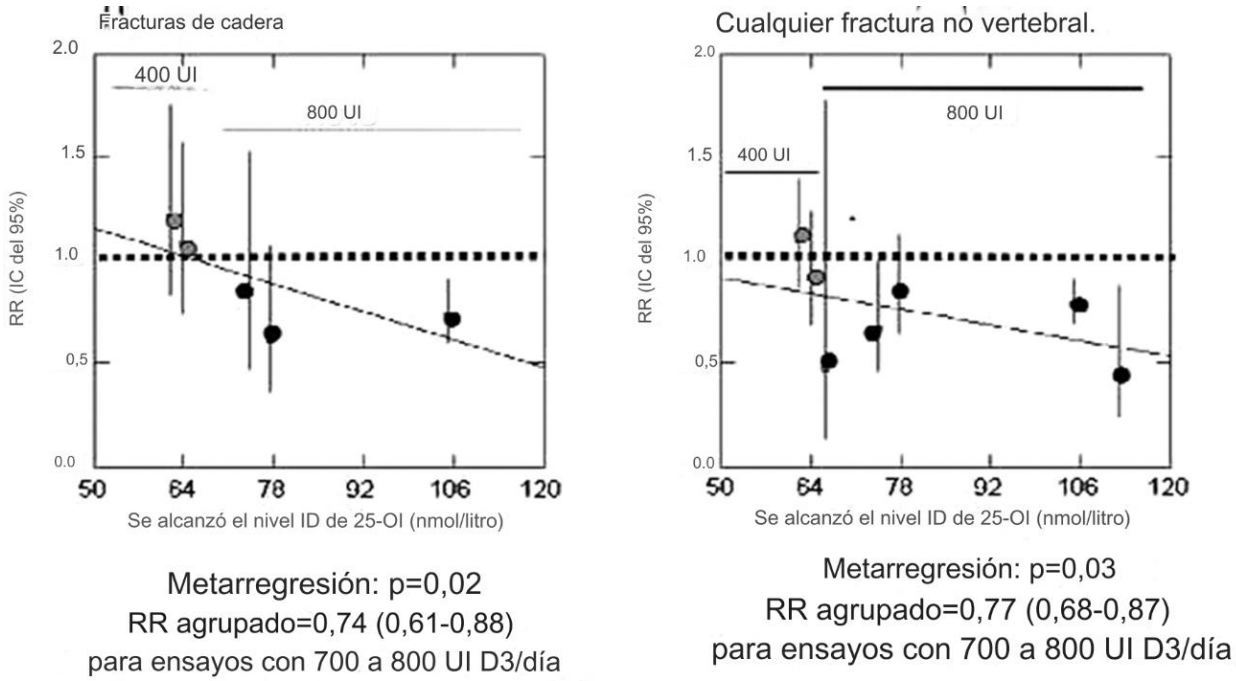


Figura 1. Eficacia antifractura según los niveles alcanzados de 25(OH)D. Para convertir nmol/litro a ng/ml dividir por 2.496.

El metaanálisis más reciente se centró en la eficacia antifractura de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego de alta calidad (55). La dosis más alta administrada (dosis de tratamiento * adherencia) de 482–770 UI/d de vitamina D disminuyó las fracturas no vertebrales en personas mayores que viven en la comunidad (−29%) y en centros de atención (−15%), y su efecto fue independiente de la suplementación adicional de calcio (−21% con suplementación de calcio; −21% por el efecto principal de la vitamina D). Al igual que en el metaanálisis realizado en el año 2005, la eficacia antifractura comenzó a observarse en niveles de 25(OH)D de al menos 30 ng/ml (75 nmol/litro).

La debilidad muscular es una característica destacada del síndrome clínico de deficiencia severa de vitamina D. Los hallazgos clínicos en la miopatía por deficiencia de vitamina

D incluyen debilidad muscular proximal, dolor muscular difuso y alteraciones en la caminata, como una forma de caminar tipo "zigzag/ tambaleante" (115,116). Ensayos clínicos aleatorizados doble ciego demostraron que 800 UI/d de vitamina D_3 resultaron en una mejora del 4–11% en la fuerza o función de las extremidades inferiores (80,117), una mejora de hasta el 28% en el equilibrio corporal (117,118) y una reducción de hasta el 72% en la tasa de caídas (119) en adultos mayores de 65 años después de 5 meses de tratamiento.

Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado una reducción en las caídas asociadas con intervenciones para aumentar los niveles de 25(OH)D. Murad et al. (120), encontraron que estas intervenciones estaban asociadas con una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de caídas [(OR) = 0.84; intervalo de confianza (IC) del 95%, 0.76–0.93; inconsistencia (I^2) = 61%; 23 estudios]. Este efecto fue más evidente en pacientes que presentaban deficiencia de vitamina D al inicio. Los resultados de otras revisiones fueron consistentes. Un metaanálisis que incluyó solo cinco ensayos clínicos aleatorizados doble ciego de alta calidad (n = 1237) demostró que la vitamina D redujo el riesgo de caídas en un 22% (OR corregido agrupado = 0.78; IC del 95%, 0.64–0.92) en comparación con calcio o placebo. En dos ensayos que incluyeron un total de 259 sujetos que recibieron 800 UI/d de vitamina D_3 durante 2 a 3 meses (117,121), el OR corregido agrupado fue de 0.65 (IC del 95%, 0.40-1.00) (116), mientras que 400 UI/d resultó insuficiente para disminuir las caídas. La importancia de la dosis de vitamina D suplementaria para minimizar el riesgo de caídas fue confirmada por un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de múltiples dosis realizado en 124 residentes de hogares de ancianos, quienes recibieron 200, 400, 600 u 800 UI/d de vitamina D o placebo durante 5 meses (119), así como por un metaanálisis realizado en el año 2009. Los participantes que recibieron 800 UI/d presentaron una tasa de caídas un 72% menor en comparación con aquellos que tomaron placebo o dosis más bajas de vitamina D (RR = 0.28; IC del 95%, 0.11–0.75).

En el metaanálisis realizado en el año 2009 sobre la suplementación de vitamina D, se identificaron ocho ensayos controlados aleatorios de alta calidad (n = 2426). Se observó heterogeneidad en la dosis de vitamina D, diferenciando entre baja dosis (<700 UI/día) y dosis más altas (700 a 1000 UI/día; P = 0.02), así como en los niveles alcanzados de 25(OH)D, considerando niveles <24 ng/ml frente a ≥24 ng/ml (P = 0.005). La suplementación con dosis más altas de vitamina D redujo el riesgo de caídas en un 19% [riesgo relativo agrupado (RR) = 0.81; IC del 95%, 0.71–0.92; n = 1921 de siete ensayos]. Por el contrario, no se observó disminución en el riesgo de caídas con la suplementación en baja dosis (RR agrupado = 1.10; IC del 95%, 0.89–1.35 de dos ensayos) ni con concentraciones séricas de 25(OH)D por debajo de 24 ng/ml (RR agrupado = 1.35; IC del 95%, 0.98–1.84). El metaanálisis mostró a dosis más altas, una reducción del 38% en el riesgo de caídas con una duración del tratamiento de 2 a 5 meses, y un efecto sostenido del 17% en la reducción de caídas con un tratamiento de 12 a 36 meses (52). Recientemente, el IOM realizó una revisión exhaustiva sobre el efecto de la vitamina D en la prevención de caídas (20). Su conclusión es que la evidencia disponible sobre la vitamina D presenta inconsistencias. Esto difiere con la evaluación de 2010 de la Fundación Internacional de Osteoporosis y la evaluación de 2011 de la Agencia para la Investigación y Calidad en Salud para el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de

EE. UU. (123), ambas de las cuales consideraron la vitamina D como una intervención efectiva para prevenir caídas en adultos mayores.

Recomendación

Sugerimos que las mujeres embarazadas y lactantes requieren al menos 600 UI/día de vitamina D y reconocemos que podrían necesitar entre 1500 y 2000 UI/día para mantener un nivel sérico de 25(OH)D superior a 30 ng/ml (2|⊕⊕⊕○).

2.4 Evidencia

Embarazo y lactancia

Durante el primer y segundo trimestre, el feto desarrolla la mayoría de sus órganos y sistemas y establece la matriz de colágeno para su esqueleto. En el último trimestre, el feto comienza a calcificar el esqueleto, lo que aumenta la demanda materna de calcio. Esta demanda se satisface con un incremento en la producción de $1,25(OH)_2D$ por parte de los riñones y la placenta de la madre. Las concentraciones circulantes de $1,25(OH)_2D$ aumentan gradualmente durante el primer y segundo trimestre, debido a un aumento en las concentraciones de la proteína transportadora de vitamina D en la circulación materna. Sin embargo, la forma libre de $1,25(OH)_2D$, que son responsables de mejorar la absorción intestinal de calcio, solo se incrementan durante el tercer trimestre. Las mujeres embarazadas presentan un alto riesgo de deficiencia de vitamina D, lo que aumenta el riesgo de preeclampsia (34) y de cesárea (124). Dosis diarias de 600 UI no previenen la deficiencia de vitamina D en estas pacientes (34,124). Su régimen diario debería incluir al menos un multivitamínico prenatal que contenga 400 UI de vitamina D, complementado con un suplemento que aporte al menos 1000 UI de vitamina D.

Durante la lactancia, la madre necesita aumentar la eficiencia de la absorción de calcio en su dieta para asegurar un contenido adecuado de este mineral en su leche. El metabolismo de 25(OH)D a $1,25(OH)_2D$ se incrementa en respuesta a esta nueva demanda. Sin embargo, dado que las concentraciones circulantes de $1,25(OH)_2D$ son de 500 a 1000 veces inferiores a las de 25(OH)D, este aumento en el metabolismo probablemente no modifica de manera significativa el requerimiento diario de vitamina D. Para satisfacer el requerimiento de mantener un nivel de 25(OH)D por encima de 30 ng/ml, las mujeres que se encuentran en periodo de lactancia deben tomar al menos un multivitamínico que contenga 400 UI de vitamina D, junto con un suplemento de vitamina D de al menos 1000 UI diariamente. Para cubrir las necesidades de un lactante que se alimenta exclusivamente de leche materna, la madre necesita entre 4000 y 6000 UI/día para transferir suficiente vitamina D a su leche (32). Por lo tanto, como mínimo, las mujeres lactantes pueden necesitar entre 1400 y 1500 UI/día, y para satisfacer las necesidades de su lactante, pueden requerir entre 4000 y 6000 UI/día si deciden no darle un suplemento de vitamina D.

Recomendación

2.5 Sugerimos que los niños y adultos obesos, así como aquellos que están en tratamiento con medicamentos anticonvulsivos, glucocorticoides, antifúngicos como el ketoconazol y medicamentos para el SIDA, reciban al menos de dos a tres veces más vitamina D según su grupo de edad, para satisfacer el requerimiento de vitamina D de su organismo (2|⊕⊕⊕⊕).

2.5 Evidencia

Obesidad y medicamentos

Los adultos obesos (IMC > 30 kg/m²) tienen un alto riesgo de deficiencia de vitamina D, ya que la grasa corporal secuestra esta vitamina liposoluble. Cuando se expuso a adultos obesos y no obesos a luz solar simulada o se les administró una dosis oral de 50,000 UI de vitamina D_2, solo lograron aumentar sus niveles sanguíneos de vitamina D en un 50% en comparación con los adultos no obesos. Los pacientes que reciben tratamientos con múltiples medicamentos anticonvulsivos, glucocorticoides o medicamentos para el SIDA presentan un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D, ya que estos fármacos aumentan el catabolismo de 25(OH)D (3, 42, 43).

Recomendación

2.6 Sugerimos que la ingesta máxima tolerable de vitamina D, que no debe superarse sin supervisión médica, sea de 1000 UI/día para lactantes de hasta 6 meses, 1500 UI/día para lactantes de 6 meses a 1 año, al menos 2500 UI/día para niños de 1 a 3 años, 3000 UI/día para niños de 4 a 8 años y 4000 UI/día para todos los mayores de 8 años. Sin embargo, pueden ser necesarios niveles más altos de 2000 UI/día para niños de 0 a 1 año, 4000 UI/día para niños de 1 a 18 años y 10,000 UI/día para niños y adultos de 19 años en adelante para corregir la deficiencia de vitamina D (2|⊕⊕⊕⊕).

2.6 Evidencia

La vitamina D es una vitamina liposoluble que se almacena en el tejido adiposo del cuerpo. Por lo tanto, existe preocupación por la posible toxicidad de la vitamina D. Los pacientes bariátricos que presentaron vitamina D almacenada en su tejido adiposo (4–320 ng/g) no mostraron cambios significativos en sus niveles séricos de 25(OH)D a los 3, 6 y 12 meses después de la cirugía (125). La evidencia limitada en humanos (125,126) indica que los niveles de almacenamiento de vitamina D en la grasa son relativamente bajos con las ingestas actuales. Los neonatos que recibieron al menos 2000 UI/día de vitamina D durante un año en Finlandia no solo no experimentaron efectos secundarios adversos, sino que también lograron reducir su riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 en un 88% en etapas posteriores de la vida (81).

Las niñas preadolescentes y adolescentes que recibieron el equivalente a 2000 UI/día de vitamina D durante un año mostraron una mejora en la masa muscular sin efectos secundarios adversos (96). Un estudio de dosis variable indicó que 10,000 UI/día de vitamina D_3 durante 5 meses en hombres no alteró la excreción urinaria de calcio ni los niveles de calcio sérico (127). Un estudio que tuvo una duración de 6 años con hombres y mujeres de 18 a 84 años que recibieron el equivalente a 3000 UI/día de vitamina D_2 no reportó cambios en los niveles de calcio sérico ni un aumento en el riesgo de desarrollar cálculos renales (102). Sin embargo, falta realizar más estudios a largo plazo sobre la variación de dosis en niños.

Basado en toda la literatura disponible, el panel concluyó que la toxicidad por vitamina D es un incidente poco común, generalmente causado por la ingestión inadvertida o intencionada de cantidades excesivas de vitamina D. Aunque no se ha establecido un valor máximo seguro de 25(OH)D para prevenir la hipercalcemia, la mayoría de los estudios en niños y adultos sugieren que los niveles séricos deben estar por encima de

150 ng/ml antes de que surjan inquietudes o preocupaciones. Por lo tanto, un límite superior tolerable (UL) de 100 ng/ml proporciona un margen de seguridad para reducir el riesgo de hipercalcemia (3,96). El informe del IOM (20) recomendó que el UL tolerable para la vitamina D sea de 1000 UI/día para niños de 0 a 6 meses, 1500 UI/día para niños de 6 meses a 1 año, 2500 UI/día para niños de 1 a 3 años y 3000 UI/día para niños de 4 a 8 años. Para niños de 9 años en adelante y todos los adultos, se recomienda que el UL sea de 4000 UI/día. Estas recomendaciones se basan en diversas observaciones desde la década de 1940. Además, se reconoce que altas ingestas de calcio, junto con elevadas dosis de vitamina D, incrementan el riesgo de hipercalcemia. Hyppönen et al. (81), observaron que los niños durante su primer año de vida recibieron 2000 UI/día de vitamina D sin presentar toxicidad adversa. Para prevenir el raquitismo, se administraron hasta 250,000 UI de vitamina D a niños en su primer año de vida como una única inyección intramuscular, sin que se reportara toxicidad. Por lo tanto, es razonable establecer un límite superior tolerable (UL) de 2000 UI/día para niños de 0 a 1 año de edad. Los lactantes que recibieron 2000 UI/día de vitamina D durante 6 semanas aumentaron su nivel sérico de 17 a 36 ng/ml sin reportar toxicidad alguna (47). Aunque no se han realizado estudios a largo plazo que evalúen el impacto de estas dosis más altas de vitamina D en los niveles de calcio sérico, no se han documentado casos de intoxicación por vitamina D en la literatura que sugieran que ingestas de hasta 4000 UI/día causen hipercalcemia. En adultos sanos, cinco meses de ingesta de 10,000 UI/día de vitamina D no provocaron hipercalcemia ni aumentaron la excreción urinaria de calcio, que es el indicador más sensible para detectar una posible intoxicación por vitamina D (127). Por lo tanto, un límite superior tolerable (UL) de 10,000 UI/día de vitamina D para adultos es considerado razonable.

Por lo tanto, la suplementación con vitamina D no debería generar un gran nivel de preocupación, excepto en ciertas poblaciones que pueden ser más sensibles a ella. Los pacientes con trastornos granulomatosos crónicos, como sarcoidosis o tuberculosis, así como aquellos con infecciones fúngicas crónicas y algunos pacientes con linfoma, presentan macrófagos activados que producen 1,25$(OH)_2$D de manera no regulada (3, 44). Esto resulta en un aumento de la eficiencia en la absorción intestinal de calcio y en la movilización de calcio del esqueleto, lo que puede llevar a hipercalciuria e hipercalcemia. Por lo tanto, es indispensable monitorear cuidadosamente los niveles de 25(OH)D y calcio en estos pacientes. La hipercalciuria y la hipercalcemia suelen observarse en pacientes con trastornos granulomatosos solo cuando el nivel de 25(OH)D está por encima de 30 ng/ml (44).

3.0 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Recomendaciones

3.1 Sugerimos utilizar vitamina D_2 o vitamina D_3 para el tratamiento y la prevención de la deficiencia de vitamina D (2|⊕⊕⊕⊕).

3.1 Evidencia

Algunos estudios (47, 121, 128), pero no todos (129-131), han demostrado que tanto la vitamina D_2 como la D_3 son efectivas para mantener los niveles séricos de 25(OH)D. Dos metaanálisis de ensayos controlados aleatorios doble ciego indicaron una reducción en

las caídas y en las fracturas no vertebrales con vitamina D_2 en comparación con vitamina D_3 (52,56).

Varios estudios que utilizaron vitamina D_2 y D_3 como intervención han registrado cambios en los niveles séricos de 25(OH)D después de hasta 6 años de tratamiento (47, 96, 102). Además, estudios de dosis en rangos que se extendieron hasta 5 meses de terapia continua proporcionaron datos sobre las dosis de mantenimiento necesarias para alcanzar y mantener un nivel específico de 25(OH)D (127). Los resultados de estos estudios indican una tasa de aumento en el suero de 25(OH)D de aproximadamente 0.4 ng/ml/µg/d, lo que significa que ingerir 100 UI/d de vitamina D incrementa el nivel sérico de 25(OH)D en menos de 1 ng/ml aproximadamente (101, 127). Por ejemplo, un paciente promedio con un nivel de 25(OH)D de 15 ng/ml necesitaría un aporte diario adicional de aproximadamente 1500 UI de vitamina D_2 o D_3 para alcanzar y mantener un nivel de 30 ng/ml. La mayoría de estos estudios se han realizado en adultos. Se han observado cambios similares en 25(OH)D en niños (47,96); sin embargo, se requiere de dos a tres veces más vitamina D para lograr este mismo aumento en los niveles séricos de 25(OH)D en pacientes obesos (3, 38, 42).

La vitamina D se puede tomar con el estómago vacío o con alimentos, y no requiere grasa dietética para su absorción. La administración de vitamina D tres veces al año, una vez a la semana o diariamente puede ser efectiva para mantener los niveles séricos de 25(OH)D en niños y adultos (23, 47, 61, 96, 102).

Recomendación

3.2 Para lactantes y niños pequeños de 0 a 1 año que presentan deficiencia de vitamina D, se sugiere un tratamiento con 2000 UI/d de vitamina D_2 o vitamina D_3, o con 50,000 UI de vitamina D_2 o vitamina D_3 una vez a la semana durante 6 semanas, para alcanzar un nivel sérico de 25(OH)D superior a 30 ng/ml, seguido de una terapia de mantenimiento de 400-1000 UI/d (2|⊕⊕⊕⊕).

3.2 Evidencia

Los lactantes y niños pequeños con deficiencia de vitamina D que recibieron 2000 UI de vitamina D_2 o vitamina D_3 diariamente, o 50,000 UI de vitamina D_2 semanalmente durante 6 semanas, presentaron aumentos similares en sus niveles séricos de 25(OH)D (47). No se observaron signos de intoxicación por vitamina D en ninguno de los tres regímenes evaluados.

Los niños con raquitismo han sido tratados con éxito al recibir 600,000 UI de vitamina D, ya sea por vía oral o intramuscular, una vez al año (47,50). En los Estados Unidos, hay dos formulaciones farmacéuticas de vitamina D. Para la población pediátrica, la vitamina D_2 está disponible en forma líquida con una concentración de 8000 UI/ml, y para niños mayores y adultos, se encuentran cápsulas de gelatina que contienen 50,000 UI de vitamina D_2.

Recomendación

3.3 Para los niños de 1 a 18 años que presentan deficiencia de vitamina D, se sugiere un tratamiento con 2000 UI/d de vitamina D_2 o vitamina D_3 durante al menos 6 semanas, o con 50,000 UI de vitamina D_2 una vez a la semana durante al menos 6 semanas, para

alcanzar un nivel sérico de 25(OH)D superior a 30 ng/ml, seguido de una terapia de mantenimiento de 600-1000 UI/d (2|⊕⊕⊕⊕).

3.3 Evidencia

Los niños de todas las edades están en riesgo de deficiencia e insuficiencia de vitamina D (3, 29, 47, 77, 84-90), con la inquietud de que actualmente no se conocen los niveles óptimos de 25(OH)D en suero para ningún resultado funcional. Los lactantes y niños pequeños con deficiencia de vitamina D que recibieron 2000 UI de vitamina D_2 o vitamina D_3 diariamente, o 50,000 UI de vitamina D_2 semanalmente durante 6 semanas, mostraron aumentos similares en sus niveles séricos de 25(OH)D (47). Existen datos limitados que orienten a los profesionales de salud pediátricos en el tratamiento de niños pequeños con deficiencia de vitamina D. Un estudio mostró que los lactantes con deficiencia de vitamina D que reciben dosis de ergocalciferol superiores a 300,000 UI en una sola dosis tienen un alto riesgo de hipercalcemia (132). Por lo tanto, la mayoría de los profesionales de salud pediátricos utilizan regímenes de dosis más bajas, ya sea diarias o semanales. También se debe tener precaución en niños con síndrome de Williams u otras condiciones que predisponen a la hipercalcemia (133).

Algunos estudios indican que los niños que reciben dosis de vitamina D equivalentes a las de adultos experimentan cambios en los niveles de 25(OH)D similares a los observados en adultos (47,96). Según los hallazgos de Maalouf et al. (91), este grupo etario requiere 2000 UI/d de vitamina D para mantener un nivel sérico superior a 30 ng/ml. Los niños que recibieron 1400 UI/semana incrementaron su nivel de 25(OH)D de 14 ± 9 a 17 ± 6 ng/ml, mientras que aquellos que recibieron 14,000 UI/semana durante un año incrementaron sus niveles de 14 ± 8 a 38 ± 31 ng/ml.

Recomendación

3.4 Recomendamos que todos los adultos con deficiencia de vitamina D sean tratados con 50,000 UI de vitamina D_2 o D_3 una vez a la semana durante 8 semanas, o su equivalente de 6000 UI/día de vitamina D_2 o D_3, para alcanzar un nivel sérico de 25(OH)D superior a 30 ng/ml. Posteriormente, se debe establecer una terapia de mantenimiento de 1500–2000 UI/día (2|⊕⊕⊕⊕).

3.4 Evidencia

Una dosis de 50,000 UI de vitamina D_2 administrada una vez a la semana durante 8 semanas es generalmente efectiva para corregir la deficiencia de vitamina D en adultos (3,16). Los pacientes que no presentan un aumento en su nivel sérico de 25(OH)D deben ser evaluados para descartar enfermedad celíaca o fibrosis quística oculta, asumiendo que han cumplido con el régimen de tratamiento. Para prevenir la recurrencia de la deficiencia de vitamina D, se ha demostrado que 50,000 UI de vitamina D_2 cada dos semanas es efectiva para mantener los niveles séricos de 25(OH)D entre 35 y 50 ng/ml sin toxicidad adversa (102). Los adultos obesos requieren al menos de dos a tres veces más vitamina D para tratar y prevenir la deficiencia de vitamina D (38,42).

Las estrategias alternativas para los residentes de hogares de ancianos incluyen la administración de 50,000 UI de vitamina D_2 tres veces por semana durante un mes (134) o 100,000 UI de vitamina D cada 4 meses (61).

Recomendación

3.5 En pacientes obesos, aquellos con síndromes de malabsorción y pacientes que están bajo tratamiento con medicamentos que afectan el metabolismo de la vitamina D, sugerimos una dosis más alta (dos a tres veces superior; al menos 6000–10,000 UI/d) de vitamina D para tratar la deficiencia y mantener un nivel de 25(OH)D por encima de 30 ng/ml, seguido de una terapia de mantenimiento de al menos 3000–6000 UI/d (2|⊕⊕⊕⊕).

3.5 Evidencia

Los adultos obesos requieren al menos de dos a tres veces más vitamina D (al menos 6000–10,000 UI/d) para tratar y prevenir la deficiencia de vitamina D (42,135). Los pacientes que reciben medicamentos anticonvulsivantes, glucocorticoides y una amplia variedad de otros fármacos que aumentan la activación del receptor esteroide xenobiótico, lo que resulta en la destrucción de 25(OH)D y 1,25$(OH)_2$D, a menudo necesitan al menos de dos a tres veces más vitamina D (al menos 6000–10,000 UI/d) para tratar y prevenir la deficiencia de vitamina D (3,43). En ambos grupos, es fundamental monitorear el nivel sérico de 25(OH)D y modificar la dosis de vitamina D para lograr un nivel de 25(OH)D superior a 30 ng/ml.

Recomendación

3.6 En pacientes con producción extra renal de 1,25$(OH)_2$D, se sugiere el monitoreo continuo de los niveles de 25(OH)D y de calcio sérico durante el tratamiento con vitamina D para prevenir la hipercalcemia (2|⊕⊕⊕⊕).

3.6 Evidencia

Los pacientes con trastornos granulomatosos crónicos, como sarcoidosis, tuberculosis e infecciones fúngicas crónicas, así como algunos pacientes con linfoma, presentan macrófagos activados que producen 1,25$(OH)_2$D de manera no regulada (3,44). Esto conlleva un aumento en la eficiencia de la absorción intestinal de calcio y en la movilización de calcio del esqueleto, lo que puede resultar en hipercalciuria e hipercalcemia. Estos pacientes pueden requerir tratamiento con vitamina D para incrementar su nivel sérico de 25(OH)D a aproximadamente 20–30 ng/ml, con el objetivo de prevenir la enfermedad ósea metabólica por deficiencia de vitamina D, mientras se controla la hipercalciuria y la hipercalcemia.

Los niveles de 25(OH)D deben ser monitoreados rigurosamente en estos pacientes. La hipercalciuria y la hipercalcemia generalmente se observan cuando los niveles de 25(OH)D superan los 30 ng/ml (44).

Recomendación

3.7 Para pacientes con hiperparatiroidismo primario y deficiencia de vitamina D, se recomienda el tratamiento con vitamina D según sea necesario. Es fundamental monitorear los niveles de calcio sérico (2|⊕⊕⊕⊕).

3.7 Evidencia

Los pacientes con hiperparatiroidismo primario e hipercalcemia frecuentemente presentan deficiencia de vitamina D. Es indispensable corregir esta deficiencia y

mantener niveles adecuados de vitamina D. La mayoría de los pacientes no mostrará un aumento en sus niveles de calcio sérico, y la PTH sérica puede incluso disminuir (45). Es necesario monitorear los niveles de calcio sérico.

4.0 BENEFICIOS NO CALCEMICOS DE LA VITAMINA D

Recomendación

4.1 Recomendamos la prescripción de suplementación con vitamina D para la prevención de caídas. No se recomienda la prescripción de suplementación con vitamina D que supere las necesidades diarias recomendadas con el objetivo de prevenir enfermedades cardiovasculares, mortalidad o mejorar la calidad de vida (2 | ⊕⊕⊕⊕).

4.1 Evidencia

Debido a que la mayoría de los tejidos y células del cuerpo tienen un receptor de vitamina D y que el $1,25(OH)_2D$ influye en los niveles de expresión, junto con otros factores, de hasta un tercio del genoma humano, no es sorprendente que numerosos estudios hayan demostrado una asociación entre la deficiencia de vitamina D y un mayor riesgo de más de una docena de cánceres, incluidos los de colon, próstata, mama y páncreas; enfermedades autoinmunitarias, como la diabetes tipo 1 y tipo 2, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple; enfermedades infecciosas; y enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, hay muy pocos ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) con un rango de dosificación adecuado que proporcionen evidencia de nivel I sobre el beneficio de la vitamina D en la reducción del riesgo de estas enfermedades crónicas (20). En el estudio de prevención del cáncer realizado por Lappe et al. (136), las mujeres posmenopáusicas que recibieron 1100 UI de vitamina D_3 diariamente, junto con suplementación de calcio, lograron reducir su riesgo global de todos los cánceres en más del 60%. Esto se asoció con un aumento en los niveles medios de 25(OH)D en suero de 29 a 39 ng/ml. Varios estudios observacionales han indicado que el riesgo de cáncer de colon disminuye progresivamente a medida que los niveles séricos de 25(OH)D aumentan hasta 30-32 ng/ml. Sin embargo, dado que los valores poblacionales superiores a 30-32 ng/ml son poco comunes, la mayoría de los estudios observacionales no tratan mucho más allá de este nivel de repleción, y por lo tanto, los datos observacionales son en gran medida insuficientes para determinar los niveles óptimos de 25(OH)D.

Varios estudios han encontrado asociaciones entre los niveles de 25(OH)D y la hipertensión, la calcificación de las arterias coronarias, así como la prevalencia e incidencia de enfermedad cardíaca (137-140). Se observó que la prevalencia de infarto de miocardio (MI) estaba inversamente relacionado con los niveles de 25(OH)D en plasma. El riesgo relativo (RR) de MI en sujetos con niveles medios o superiores fue de 0.43 (IC del 95%, 0.27–0.69), en comparación con aquellos por debajo de la mediana. De manera similar, los individuos con niveles inferiores a 15 ng/ml presentaron una razón de riesgo ajustada por múltiples variables de 1.62 (IC del 95%, 1.11–2.36) para la incidencia de eventos cardiovasculares en comparación con aquellos con niveles superiores a 15 ng/ml (137). Además, aunque la deficiencia de vitamina D se observa en sobrevivientes de accidentes cerebrovasculares a largo plazo y se asocia con fracturas de cadera post-ictus, informes recientes han mostrado niveles bajos de 25(OH)D en pacientes que presentan accidentes cerebrovasculares agudos, sugiriendo que esta deficiencia

probablemente se encontraba previa al accidente cerebrovascular y podría ser un factor de riesgo potencial para el mismo (141).

Por lo tanto, se llevaron a cabo dos revisiones sistemáticas y metaanálisis para resumir la mejor evidencia científica disponible sobre el impacto de las intervenciones adecuadas para aumentar los niveles de vitamina D en los resultados funcionales (caídas, dolor, calidad de vida) y en los resultados cardiovasculares (mortalidad, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, factores de riesgo cardiometabólicos) (120,142).

Las intervenciones enfocadas a aumentar los niveles de vitamina D se asociaron con una reducción no significativa y posiblemente insignificante en la mortalidad, similares a través de los estudios (RR = 0.96; IC del 95%, 0.93–1.00; P = 0.08; I2 = 0%). No se observó un efecto significativo en el infarto de miocardio (RR = 1.02; IC del 95%, 0.93–1.13; P = 0.64; I2 = 0%), en accidentes cerebrovasculares (RR = 1.05; IC del 95%, 0.88–1.25; P = 0.59; I2 = 15%), ni en fracciones lipídicas, glucosa o presión arterial; los resultados de presión arterial fueron inconsistentes entre los estudios, y las estimaciones agrupadas fueron irrelevantes en términos absolutos (142). En relación con los resultados funcionales, se evidenció una reducción en el riesgo de caídas, como se mencionó anteriormente, pero no se observó efecto en el dolor ni en la calidad de vida. La evidencia que apoya estos últimos resultados fue escasa, inconsistente y de menor calidad.

4.1 Valores Clínicos

El Equipo de Trabajo reconoce la baja calidad en general de la evidencia en esta área (20) y que muchas de sus recomendaciones se fundamentan en la comprensión de la biología de la farmacocinética de la vitamina D, así como en estudios sobre huesos, minerales, experimentos de ciencia básica y estudios epidemiológicos. No obstante, al formular recomendaciones, el panel priorizó la preservación de la salud musculoesquelética y la prevención del raquitismo infantil y las enfermedades óseas en adultos, otorgando menor importancia al costo de la vitamina D y su posible toxicidad. La suplementación o tratamiento con vitamina D es probablemente económico y podría ser coste-efectiva, especialmente en el manejo de condiciones como la osteoporosis, el raquitismo y la osteomalacia. Los costos y la utilización de recursos en otras indicaciones preventivas son menos investigados. Existen evidencias suficientes que brindan al panel un alto nivel de confianza en que la toxicidad de la vitamina D a las dosis recomendadas es muy poco probable. El Equipo de Trabajo también reconoce que la ciencia avanza rápidamente en este campo y que las recomendaciones probablemente necesitarán ser revisadas a medida que se acumule nueva evidencia.

DIRECCIONES FUTURAS

Es importante reconocer que la exposición solar sin protección es la principal fuente de vitamina D tanto en niños como en adultos. En ausencia de dicha exposición, es difícil, si no imposible, obtener una cantidad adecuada de vitamina D a partir de fuentes dietéticas sin suplementación para satisfacer las necesidades del organismo. Las preocupaciones sobre el melanoma y otros tipos de cáncer de piel hacen necesario evitar la exposición excesiva al sol durante las horas pico. Estas observaciones refuerzan los argumentos a favor de la suplementación, especialmente para aquellos que residen por encima de los 33° de latitud (143). La evidencia disponible sugiere que tanto niños como adultos deben mantener un nivel sérico de 25(OH)D por encima de 20 ng/ml para

prevenir el raquitismo y la osteomalacia, respectivamente. Sin embargo, para maximizar el efecto de la vitamina D en el metabolismo del calcio, el hueso y el músculo, el nivel sérico de 25(OH)D debería estar por encima de 30 ng/ml. Numerosos estudios epidemiológicos han indicado que un nivel sérico de 25(OH)D superior a 30 ng/ml podría tener beneficios adicionales para la salud, reduciendo el riesgo de cánceres comunes, enfermedades autoinmunes, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y enfermedades infecciosas.

Pocos ensayos controlados aleatorios (ECA) han utilizado dosis de vitamina D que incrementen el nivel sérico por encima de 30 ng/ml, lo que genera un escepticismo justificado sobre los posibles beneficios no calcemicos de la vitamina D para la salud. Además, el informe del IOM (20) expresó inquietud y preocupación al señalar que algunos estudios han sugerido que la mortalidad por todas las causas aumenta cuando los niveles séricos de 25(OH)D superan aproximadamente 50 ng/ml. Es indispensable llevar a cabo ensayos controlados aleatorios (ECA) que evalúen los efectos de dosis de vitamina D en el rango de 2000–5000 UI/d sobre resultados de salud no calcemicos. No hay evidencia que indique que aumentar la ingesta de vitamina D en niños y adultos tenga efectos adversos, excepto en aquellos que padecen trastornos granuloma-formadores crónicos o linfoma.

Referencias

1. Atkins D , Best D , Briss PA , Eccles M , Falck-Ytter Y , Flottorp S , Guyatt GH , Harbour RT , Haugh MC , Henry D , Hill S , Jaeschke R , Leng G , Liberati A , Magrini N , Mason J , Middleton P , Mrukowicz J , O'Connell D , Oxman AD , Phillips B , Schünemann HJ , Edejer TT , Varonen H , Vist GE , Williams JW , Zaza S 2004 Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 328:1490
2. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM 2008 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 93:666–673
3. Holick MF 2007 Vitamin D deficiency. N Engl J Med 357:266–281
4. Holick MF 2008 Vitamin D: a D-lightful health perspective. Nutr Rev 66(10 Suppl 2):S182–S194
5. Holick MF, Chen TC 2008 Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 87:1080S–1086S
6. Holick MF, Chen TC, Sauter ER 2007 Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. J Bone Miner Res 22(Suppl 2):V28–V33
7. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, Setlow RB 2008 Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. Proc Natl Acad Sci USA 105:668–673
8. DeLuca H 2004 Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 80(6 Suppl):1689S–1696S
9. Christakos S , Dhawan P , Liu Y , Peng X , Porta A 2003 New insights into the mechanisms of vitamin D action. J Cell Biochem 88:695–705
10. Heaney RP 2004 Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. Am J Clin Nutr 80(6 Suppl):1706S–1709S
11. Dusso AS , Brown AJ , Slatopolsky E 2005 Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol 289:F8–F28

12. Adams JS , Hewison M 2010 Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 95:471–478
13. Liu PT , Stenger S , Li H , Wenzel L , Tan BH , Krutzik SR , Ochoa MT , Schauber J , Wu K , Meinken C , Kamen DL , Wagner M , Bals R , Steinmeyer A , Zügel U , Gallo RL , Eisenberg D , Hewison M , Hollis BW , Adams JS , Bloom BR , Modlin RL 2006 Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science 311:1770–1773
14. Bouillon R , Bischoff-Ferrari H , Willett W 2008 Vitamin D and health: perspectives from mice and man. J Bone Miner Res 23:974–979
15. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R 2005 Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocr Rev 26:662–687
16. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF 1998 Redefining vitamin D insufficiency. Lancet 351:805–806
17. Heaney RP , Dowell MS , Hale CA , Bendich A 2003 Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutr 22:142–146
18. Hansen KE , Jones AN , Lindstrom MJ , Davis LA , Engelke JA , Shafer MM 2008 Vitamin D insufficiency: disease or no disease? J Bone Miner Res 23:1052–1060
19. Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB, Platz A, Henschkowski J, Michel BA, Dawson-Hughes B, Theiler R 2008 Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. Bone 42:597–602
20. IOM (Institute of Medicine) 2011 Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press
21. Chapuy MC , Schott AM , Garnero P , Hans D , Delmas PD , Meunier PJ 1996 Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter: EPIDOS Study Group. J Clin Endocrinol Metab 81:1129–1133
22. Holick MF , Siris ES , Binkley N , Beard MK , Khan A , Katzer JT , Petruschke RA , Chen E , de Papp AE 2005 Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. J Clin Endocrinol Metab 90:3215–3224
23. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, Ragi-Eis S, Chandler J 2006 The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. J Intern Med 260:245–254
24. Holick MF 2006 High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 81:353–373
25. Greene-Finestone LS , Berger C , de Groh M , Hanley DA , Hidiroglou N , Sarafin K , Poliquin S , Krieger J , Richards JB , Goltzman D 2011 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. Osteoporos Int 22:1389–1399
26. Marwaha RK , Tandon N , Reddy DR , Aggarwal R , Singh R , Sawhney RC , Saluja B , Ganie MA , Singh S 2005 Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. Am J Clin Nutr 82:477–482
27. Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM 2006 Nutritional rickets around the world: causes and future directions. Ann Trop Paediatr 26:1–16
28. Gordon CM , DePeter KC , Feldman HA , Grace E , Emans SJ 2004 Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 158:531–537
29. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF 2005 Adolescent girls in Maine at risk for vitamin D insufficiency. J Am Diet Assoc 105:971–974
30. Nesby-O'Dell S , Scanlon KS , Cogswell ME , Gillespie C , Hollis BW , Looker AC , Allen C , Doughertly C , Gunter EW , Bowman BA 2002 Hypovitaminosis D

prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Am J Clin Nutr 76:187–192

31. Tangpricha V , Pearce EN , Chen TC , Holick MF 2002 Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. Am J Med 112:659–662

32. Hollis BW, Wagner CL 2004 Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. Am J Clin Nutr 80:1752S–1758S

33. Lee JM , Smith JR , Philipp BL , Chen TC , Mathieu J , Holick MF 2007 Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. Clin Pediatr (Phila) 46:42–44

34. Bodnar LM , Simhan HN , Powers RW , Frank MP , Cooperstein E , Roberts JM 2007 High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. J Nutr 137:447–452

35. Hollis BW 2005 Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. J Nutr 135:317–322

36. Maeda SS , Kunii IS , Hayashi L , Lazaretti-Castro M 2007 The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of Sao Paulo, Brazil. Braz J Med Biol Res 40:1653–1659

37. Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N, Gram J, Hermann AP, Sorensen OH 2001 Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. Br J Nutr 86(Suppl 1):S97–S103

38. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA 2008 Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared to 2000–2004. Am J Clin Nutr 88:1519–1527

39. Matsuoka LY , Ide L , Wortsman J , MacLaughlin JA , Holick MF 1987 Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. J Clin Endocrinol Metab 64:1165–1168

40. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF 1982 Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. Lancet 1:74–76

41. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GB 2008 Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. J Nutr 138:1482–1490

42. Wortsman J , Matsuoka LY , Chen TC , Lu Z , Holick MF 2000 Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr 72:690–693

43. Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, Thummel KE 2006 Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. J Clin Invest 116:1703–1712

44. Adams JS, Hewison M 2006 Hypercalcemia caused by granuloma-forming disorders. In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 200–202

45. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR 2005 Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 90:2122–2126

46. Aaron JE , Gallagher JC , Anderson J , Stasiak L , Longton EB , Nordin BE , Nicholson M 1974 Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. Lancet 1:229–233

47. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez a, Cox JE 2008 Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. J Clin Endocrinol Metab 93:2716–2721

48. Malabanan AO, Turner AK, Holick MF 1998 Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: effect of vitamin D replacement. J Clin Densitometr 1:201–204

49. Plotnikoff GA, Quigley JM 2003 Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. Mayo Clin Proc 78:1463–1470

50. Holick MF 2006 Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 116:2062–2072

51. Bischoff-Ferrari HA , Willett WC , Wong JB , Giovannucci E , Dietrich T , Dawson-Hughes B 2005 Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 293:2257–2264

52. Bischoff-Ferrari HA , Dawson-Hughes B , Staehelin HB , Orav JE , Stuck AE , Theiler R , Wong JB , Egli A , Kiel DP , Henschkowski J 2009 Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 339:b3692

53. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J 1993 Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. J Clin Invest 91:2552–2555

54. Holick MF 2009 Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. Ann Epidemiol 19:73–78

55. Bischoff-Ferrari HA , Willett WC , Wong JB , Stuck AE , Staehelin HB , Orav EJ , Thoma A , Kiel DP , Henschkowski J 2009 Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. Arch Intern Med 169:551–561

56. Bischoff-Ferrari HA , Shao A , Dawson-Hughes B , Hathcock J , Giovannucci E , Willett WC 2010 Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. Osteoporos Int 21:1121–1132

57. Demay MB 1995 Hereditary defects in vitamin D metabolism and vitamin D receptor defects. In:, DeGroot L, ed. Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 1173–1178

58. Drezner MK 2005 Clinical disorders of phosphate homeostasis. Vitamin D. 2nd ed. Boston: Elsevier Academic Press; 1159–1187

59. Singh RJ , Taylor RL , Reddy GS , Grebe SK 2006 C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status. J Clin Endocrinol Metab 91:3055–3061

60. Thomas MK , Lloyd-Jones DM , Thadhani RI , Shaw AC , Deraska DJ , Kitch BT , Vamvakas EC , Dick IM , Prince RL , Finkelstein JS 1998 Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med 338:777–783

61. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT 2003 Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. BMJ 326:469

62. Gessner BD, deSchweinitz E, Petersen KM, Lewandowski C 1997 Nutritional rickets among breast-fed black and Alaska Native children. Alaska Med 39:72–74:87

63. Ziegler EE , Hollis BW , Nelson SE , Jeter JM 2006 Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa. Pediatrics 118:603–610

64. Shaikh U, Alpert PT 2006 Nutritional rickets in Las Vegas, Nevada. J Pediatr Endocrinol Metab 19:209–212

65. Hayward I, Stein MT, Gibson MI 1987 Nutritional rickets in San Diego. Am J Dis Child 141:1060–1062

66. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML 2000 Nutritional rickets in African American breast-fed infants. J Pediatr 137:153–157

67. Shah M, Salhab N, Patterson D, Seikaly MG 2000 Nutritional rickets still afflict children in north Texas. Tex Med 96:64–68

68. Rajakumar K , Greenspan SL , Thomas SB , Holick MF 2007 SOLAR ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective. Am J Public Health 97:1746–1754

69. Specker BL, Tsang RC 1987 Cyclical serum 25-hydroxyvitamin D concentrations paralleling sunshine exposure in exclusively breast-fed infants. J Pediatr 110:744–747

70. Specker BL , Valanis B , Hertzberg V , Edwards N , Tsang RC 1985 Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D. J Pediatr 107:372–376

71. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board Institute of Medicine 1999 Vitamin D. In: Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 250–287

72. Feliciano ES , Ho ML , Specker BL , Falciglia G , Shui QM , Yin TA , Chen XC 1994 Seasonal and geographical variations in the growth rate of infants in China receiving increasing dosages of vitamin D supplements. J Trop Pediatr 40:162–165

73. Fomon SJ, Younoszai MK, Thomas LN 1966 Influence of vitamin D on linear growth of normal full-term infants. J Nutr 88:345–350

74. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, Yin TA, Shui QM, Chen XC, Tsang RC 1992 Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. J Pediatr 120:733–739

75. Jeans PC 1950 Vitamin D. JAMA 143:177–181

76. Markestad T, Elzouki AY 1991 Vitamin D deficiency rickets in northern Europe and Libya. In: Glorieux FH, ed. Rickets: Nestle Nutrition Workshop Series. Vol 21. New York: Raven Press

77. Wagner CL , Greer FR ; Section on Breast Feeding and Committee on Nutrition 2008 Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 122:1142–1152

78. Zamora SA , Rizzoli R , Belli DC , Slosman DO , Bonjour JP 1999 Vitamin D supplementation during infancy is associated with higher bone mineral mass in prepubertal girls. J Clin Endocrinol Metab 84:4541–4544

79. Binet A, Kooh SW 1996 Persistence of vitamin D-deficiency rickets in Toronto in the 1990s. Can J Public Health 87:227–230

80. Bischoff-Ferrari HA , Giovannucci E , Willett WC , Dietrich T , Dawson-Hughes B 2006 Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 84:18–28

81. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM 2001 Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet 358:1500–1503

82. Urashima M , Segawa T , Okazaki M , Kurihara M , Wada Y , Ida H 2010 Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr 91:1255–1260

83. Dong Y , Stallmann-Jorgensen IS , Pollock NK , Harris RA , Keeton D , Huang Y , Li K , Bassali R , Guo DH , Thomas J , Pierce GL , White J , Holick MF , Zhu H 2010 A 16-week randomized clinical trial of 2,000 IU daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. J Clin Endocrinol Metab 95:4584–4591

84. Pettifor JM , Ross FP , Moodley G , Wang J , Margo G , Skjolde C 1978 Serum calcium, magnesium, phosphorus, alkaline, phosphatase and 25-hydroxyvitamin D concentrations in children. S Afr Med J 53:751–754

85. Lehtonen-Veromaa MK, Möttönen TT, Nuotio IO, Irjala KM, Leino AE, Viikari JS 2002 Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. Am J Clin Nutr 76:1446–1453

86. Weng FL , Shults J , Leonard MB , Stallings VA , Zemel BS 2007 Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents. Am J Clin Nutr 86:150–158

87. Das G , Crocombe S , McGrath M , Berry JL , Mughal MZ 2006 Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. Arch Dis Child 91:569–572

88. Harkness LS, Cromer BA 2005 Vitamin D deficiency in adolescent females. J Adolesc Health 37:75

89. El-Hajj Fuleihan G , Nabulsi M , Choucair M , Salamoun M , Hajj Shahine C , Kizirian A , Tannous R 2001 Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. Pediatrics 107:E53

90. Huh SY, Gordon CM 2008 Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment. Rev Endocr Metab Disord 9:161–170

91. Maalouf J , Nabulsi M , Vieth R , Kimball S , El-Rassi R , Mahfoud Z , El-Hajj Fuleihan G 2008 Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children. J Clin Endocrinol Metab 93:2693–2701

92. Kumar J , Muntner P , Kaskel FJ , Hailpern SM , Melamed ML 2009 Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. Pediatrics 124:e362–e370

93. Reis JP , von Mühlen D , Miller ER , Michos ED , Appel LJ 2009 Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. Pediatrics 124:e371–e379

94. Aksnes L, Aarskog D 1982 Plasma concentrations of vitamin D metabolites in puberty: effect of sexual maturation and implications for growth. J Clin Endocrinol Metab 55:94–101

95. Gültekin A , Ozalp I , Hasanoðlu A , Unal A 1987 Serum-25-hydroxycholecalciferol levels in children and adolescents. Turk J Pediatr 29:155–162

96. El-Hajj Fuleihan G , Nabulsi M , Tamim H , Maalouf J , Salamoun M , Khalife H , Choucair M , Arabi A , Vieth R 2006 Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 91:405–412

97. Abrams SA, Hicks PD, Hawthorne KM 2009 Higher serum 25-hydroxyvitamin D levels in school-age children are inconsistently associated with increased calcium absorption. J Clin Endocrinol Metab 94:2421–2427

98. Bischoff-Ferrari HA , Dietrich T , Orav EJ , Dawson-Hughes B 2004 Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. Am J Med 116:634–639

99. Meier DE, Luckey MM, Wallenstein S, Clemens TL, Orwoll ES, Waslien CI 1991 Calcium, vitamin D, and parathyroid hormone status in young white and black women: association with racial differences in bone mass. J Clin Endocrinol Metab 72:703–710

100. Barger-Lux MJ, Heaney RP 2002 Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. J Clin Endocrinol Metab 87:4952–4956

101. Holick MF , Biancuzzo RM , Chen TC , Klein EK , Young A , Bibuld D , Reitz R , Salameh W , Ameri A , Tannenbaum AD 2008 Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. J Clin Endocrinol Metab 93:677–681

102. Pietras SM , Obayan BK , Cai MH , Holick MF 2009 Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. Arch Intern Med 169:1806–1808

103. Holick MF 2004 Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Robert H. Herman Memorial Award in Clinical Nutrition Lecture, 2003. Am J Clin Nutr 79:362–371

104. Holick MF 1986 Vitamin D requirements for the elderly. Clin Nutr 5:121–129

105. Clemens TL , Zhou XY , Myles M , Endres D , Lindsay R 1986 Serum vitamin D2 and vitamin D3 metabolite concentrations and absorption of vitamin D2 in elderly subjects. J Clin Endocrinol Metab 63:656–660

106. Harris SS , Dawson-Hughes B 2002 Plasma vitamin D and 25OHD responses of young and old men to supplementation with vitamin D3. J Am Coll Nutr 21:357–362

107. Dawson-Hughes B , Heaney RP , Holick MF , Lips P , Meunier PJ , Vieth R 2005 Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int 16:713–716

108. Priemel M , von Domarus C , Klatte TO , Kessler S , Schlie J , Meier S , Proksch N , Pastor F , Netter C , Streichert T , Püschel K , Amling M 2010 Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. J Bone Miner Res 25:305–312

109. Krall EA, Dawson-Hughes B 1991 Relation of fractional 47Ca retention to season and rates of bone loss in healthy postmenopausal women. J Bone Miner Res 6:1323–1329

110. Dawson-Hughes B , Dallal GE , Krall EA , Harris S , Sokoll LJ , Falconer G 1991 Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. Ann Intern Med 115:505–512

111. Dawson-Hughes B , Harris SS , Krall EA , Dallal GE , Falconer G , Green CL 1995 Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages for vitamin D. Am J Clin Nutr 61:1140–1145

112. Lips P , Wiersinga A , van Ginkel FC , Jongen MJ , Netelenbos JC , Hackeng WH , Delmas PD , van der Vijgh WJ 1988 The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. J Clin Endocrinol Metab 67:644–650

113. Chapuy MC , Arlot ME , Duboeuf F , Brun J , Crouzet B , Arnaud S , Delmas PD , Meunier PJ 1992 Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 327:1637–1642

114. Dawson-Hughes B , Harris SS , Krall EA , Dallal GE 1997 Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 337:670–676

115. Schott GD, Wills MR 1976 Muscle weakness in osteomalacia. Lancet 1:626–629

116. Bischoff-Ferrari HA , Dietrich T , Orav EJ , Hu FB , Zhang Y , Karlson EW , Dawson-Hughes B 2004 Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. Am J Clin Nutr 80:752–758

117. Pfeifer M , Begerow B , Minne HW , Abrams C , Nachtigall D , Hansen C 2000 Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. J Bone Miner Res 15:1113–1118

118. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H 2009 Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. Osteoporos Int 20:315–322

119. Broe KE , Chen TC , Weinberg J , Bischoff-Ferrari HA , Holick MF , Kiel DP 2007 A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. J Am Geriatr Soc 55:234–239

120. Murad MH , Elamin KB , Abu Elnour NO , Elamin MB , Alkatib AA , Fatourechi MM , Almandoz JP , Mullan RJ , Lane MA , Liu H , Erwin PJ , Hensrud DD , Montori VM 2011 Interventions to raise vitamin D level and functional outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab

121. Bischoff HA , Stähelin HB , Dick W , Akos R , Knecht M , Salis C , Nebiker M , Theiler R , Pfeifer M , Begerow B , Lew RA , Conzelmann M 2003 Effects of vitamin D and

calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 18:343–351

122. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P 1996 Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. Am J Epidemiol 143:1129–1136

123. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R 2010 Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 153:815–825

124. Merewood A , Mehta SD , Chen TC , Bauchner H , Holick MF 2009 Association between severe vitamin D deficiency and primary caesarean section. J Clin Endocrinol Metab 94:940–945

125. Holick MF 2006 Vitamin D deficiency in obesity and health consequences. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 13:412–418

126. Blum M , Dolnikowski G , Seyoum E , Harris SS , Booth SL , Peterson J , Saltzman E , Dawson-Hughes B 2008 Vitamin D(3) in fat tissue. Endocrine 33:90–94

127. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ 2003 Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr 77:204–210

128. Biancuzzo RM , Young A , Bibuld D , Cai MH , Winter MR , Klein EK , Ameri A , Reitz R , Salameh W , Chen TC , Holick MF 2010 Fortification of orange juice with vitamin D2 or vitamin D3 is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults. Am J Clin Nutr 91:1621–1626

129. Armas LA , Hollis BW , Heaney RP 2004 Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. J Clin Endocrinol Metab 89:5387–5391

130. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R 1998 Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. Am J Clin Nutr 68:854–858

131. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst R , Armas LA 2011 Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. J Clin Endocrinol Metab 96:E447–E452

132. Cesur Y, Caksen H, Gündem A, Kirimi E, Odaba° D 2003 Comparison of low and high dose vitamin D treatment for nutritional vitamin D deficiency rickets. J Pediatr Endocrinol Metab 16:1105–1109

133. Cagle AP, Waguespack SG, Buckingham BA, Shankar RR, Dimeglio LA 2004 Severe infantile hypercalcemia associated with Williams syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate. Pediatrics 114:1091–1095

134. Przybelski R , Agrawal S , Krueger D , Engelke JA , Walbrun F , Binkley N 2008 Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. Osteoporos Int 19:1621–1628

135. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF 2003 Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy woen. J Clin Endocrinol Metab 88:157–161

136. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP 2007 Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. Am J Clin Nutr 85:1586–1591

137. Wang TJ , Pencina MJ , Booth SL , Jacques PF , Ingelsson E , Lanier K , Benjamin EJ , D'Agostino RB , Wolf M , Vasan RS 2008 Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 117:503–511

138. Kristal-Boneh E , Froom P , Harari G , Ribak J 1997 Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. Hypertension 30:1289–1294

139. Scragg R , Jackson R , Holdaway IM , Lim T , Beaglehole R 1990 Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. Int J Epidemiol 19:559–563

140. Watson KE , Abrolat ML , Malone LL , Hoeg JM , Doherty T , Detrano R , Demer LL 1997 Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. Circulation 96:1755–1760

141. Poole KE , Loveridge N , Barker PJ , Halsall DJ , Rose C , Reeve J , Warburton EA 2006 Reduced vitamin D in acute stroke. Stroke 37:243–245

142. Elamin MB , Abu Elnour NO , Elamin KB , Murad MH , Fatourechi MM , Alkatib AA , Almandoz JP , Liu H , Lane MA , Mullan RJ , Erwin PJ , Hensrud DD , Montori VM 2011 Vitamin D supplementation and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. J clin Endocrinol Metab 10.1210/jc.2011-0398

143. Grant WB , Cross HS , Garland CF , Gorham ED , Moan J , Peterlik M , Porojnicu AC , Reichrath J , Zittermann A 2009 Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. Prog Biophys Mol Biol 99:104–113