DRI

Ingestas Dietéticas de Referencia de Calcio y Vitamina D

Comité de Expertos en Revisión de las Ingestas Recomendadas de Vitamina D y Calcio

Consejo de Alimentación y Nutrición

A. Catharine Ross, Christine L. Taylor, Ann L. Yaktine y Heather B. Del Valle, Editores

INSTITUTO DE MEDICINA

DE LAS ACADEMIAS NACIONALES

EDITORIAL DE LAS ACADEMIAS NACIONALES

Washington, D.C. (Estados Unidos)

www.nap.edu

CAPITULO 6

Límites Superiores Seguros de Ingesta: Calcio y Vitamina D

El Límite Superior de Ingesta Segura (UL) no constituye una recomendación de ingesta diaria. En su lugar, se define como la ingesta diaria máxima de un nutriente que no es probable que cause efectos adversos en la salud en la mayoría de las personas de la población general, cuando se consume de manera continua. A medida que la ingesta supera el UL, el riesgo de efectos adversos aumenta. El UL es un valor de referencia que guía a los formuladores de políticas y científicos en la evaluación de la seguridad del suministro de alimentos y la protección de la salud de las poblaciones de EE. UU. y Canadá. Se aplica a las ingestas a largo plazo en individuos que se encuentran en condiciones normales. Los responsables de determinar las dosis adecuadas de nutrientes para diseñar estudios experimentales controlados en entornos clínicos o comunitarios deben considerar otros factores al determinar las dosis adecuadas de nutrientes para los participantes en dichos estudios. Los UL no están diseñados para abordar protocolos experimentales que incluyen monitoreo de seguridad.

Este capítulo está estructurado para tratar sobre la identificación de riesgos (revisión y selección de indicadores) y la caracterización de riesgos (evaluación de la dosis-respuesta y especificación de valores de referencia), que son los dos primeros pasos del enfoque general de evaluación de riesgos para el desarrollo de la Ingesta Dietética de Referencia (DRI). En comparación con los análisis presentados en los capítulos 4 y 5, que se centran en establecer valores de referencia para la adecuación, el análisis sobre el Límite Superior de Ingesta Seguro (UL) se presenta en un solo capítulo. Este capítulo se enfoca en los efectos adversos asociados con la ingesta excesiva de calcio y vitamina D. Aunque también existen efectos adversos relacionados con deficiencias de calcio y vitamina D, estos se tratan en los análisis previos centrados en establecer valores de referencia sobre la adecuación.

Con frecuencia, se presentan problemas éticos en la realización de ensayos clínicos diseñados para evaluar los efectos adversos de sustancias, lo que limita la disponibilidad de datos para el establecimiento de Ingesta Dietética de Referencia (DRI). Por esta razón, la determinación del Límite Superior de Ingesta Seguro (ULs) para determinar la Ingesta Dietética de Referencia (DRI) se basa necesariamente en datos observacionales y en información derivada de modelos animales, más que en el enfoque utilizado para determinar los niveles de ingesta para la adecuación nutricional. Por lo tanto, el énfasis en la causalidad y la validez de la evidencia necesaria para establecer valores de referencia para la adecuación es difícil de aplicar a la determinación de ULs.

Es fundamental distinguir entre los efectos tóxicos agudos del exceso de ingesta y los efectos adversos crónicos de niveles altos de ingesta que pueden manifestarse de diversas maneras, incluyendo el riesgo de enfermedad. Cuando se establecieron por primera vez el Límite Superior Seguro (UL) para calcio y vitamina D en 1997, se destacó que la información disponible era limitada en cuanto a resultados adversos y relaciones dosis-respuesta (IOM, 1997). En ese informe, los efectos adversos del exceso de ingesta de calcio y vitamina D se consideraron principalmente en términos de toxicidad aguda,

definida como la condición de hipercalcemia o, en algunos casos, hipercalciuria con o sin hipercalcemia.

Las condiciones asociadas con el síndrome de intoxicación por calcio y vitamina D son informativas, pero evitar la toxicidad aguda no es el fundamento adecuado para establecer un Límite Superior Seguro (UL), que es un valor de referencia diseñado para la protección de la salud de la población en general a lo largo de la vida, considerando la ingesta crónica. Aunque la información sobre ingestas excesivas crónicas sigue siendo limitada, han surgido recientemente datos que sugieren la necesidad de precaución en cuanto a los niveles de vitamina D que se consumen y plantean interrogantes sobre los efectos a largo plazo de ingestas altas que son inferiores a las asociadas con la toxicidad y que pueden resultar en un aumento en los niveles de 25(OH)D en sangre en rangos superiores previamente considerados fisiológicos. También es necesario tener precaución al comparar los efectos en estos niveles fisiológicos altos de 25(OH)D alcanzados a través de la suplementación versus la exposición solar, y se requiere más investigación para aclarar los efectos adversos relativos de diferentes fuentes de vitamina D.

El modelo desarrollado para la derivación del Límite Superior Seguro (UL) se resumió en 1998 (IOM, 1998), y reconoció que la falta de datos afectaría la capacidad de obtener estimaciones precisas. En particular, se destacó que: "Se deben tomar varias decisiones con respecto a las incertidumbres y, por lo tanto, el factor de incertidumbre (UF) asociado con la extrapolación de los datos observados a la población general". Aunque varios informes describen la base subyacente para los factores de incertidumbre (Zielhuis y van der Kreek, 1979; Dourson y Stara, 1983), la solidez de la evidencia que respalda el uso de un UL específico varía considerablemente. El resumen del taller de 2007 se centró en mejorar el desarrollo de las Ingestas Dietéticas de Referencia (DRI) (IOM, 2008) y destacó la necesidad de factores de incertidumbre, pero también enfatizó que la evidencia científica involucrada debería ser descrita con claridad.

Cuadro 6-1

Indicadores potenciales de efectos adversos debido a un consumo excesivo de calcio y vitamina D

CUADRO 6-1
Indicadores Potenciales de Resultados Adversos por Ingesta Excesiva de Calcio y Vitamina D

Calcio

- Hipercalcemia
- Hipercalciuria
- Calcificación vascular y de tejidos blandos
- Nefrolitiasis (cálculos renales)
- Cáncer de próstata
- Interacciones entre el hierro y zinc
- Constipación

Vitamina D

- Intoxicación relacionada con hipercalcemia e hipercalciuria
- Calcio sérico
- Medidas en lactantes: retraso del crecimiento, hipercalcemia
- Evidencia reciente sobre mortalidad por todas las causas, cáncer, riesgo cardiovascular, caídas y fracturas

Al desarrollar el Límite Superior Seguro (UL) tanto para el calcio como para la vitamina D, la limitada disponibilidad de los datos llevó al comité a utilizar factores de incertidumbre (UF) para ajustar las incertidumbres presentes en la información. Estos ajustes fueron necesariamente cualitativos en lugar de cuantitativos. Como se mencionó repetidamente durante el taller de 2007 sobre las Ingestas Dietéticas de Referencia (DRIs) (IOM, 2008), una estimación fundamentada para un valor de referencia es más útil para los profesionales de la salud y otras partes interesadas, que no establecer un valor de referencia ante la incertidumbre.

Los análisis relacionados con el Límite Superior Seguro (UL) de calcio se presentan en primer lugar, seguidas de las consideraciones sobre los UL de vitamina D. Inicialmente, el comité identificó indicadores potenciales para evaluar los efectos adversos asociados con la ingesta excesiva de calcio y vitamina D, basándose en la literatura disponible, como se describe a continuación. Los indicadores potenciales considerados se presentan en el **Cuadro 6-1**.

LIMITE SUPERIOR SEGURO DE CALCIO: REVISIÓN DE INDICADORES POTENCIALES Y SELECCIÓN DE INDICADORES

La ingesta excesiva de calcio es difícil de lograr si se obtiene solamente a través de los alimentos. Por el contrario, es más probable que las ingestas excesivas estén asociadas con el uso de suplementos de calcio. Sin embargo, los posibles indicadores de los resultados adversos de la ingesta excesiva de calcio no están caracterizados por un conjunto de datos sólidos que proporcione claramente una relación dosis-respuesta. Las

medidas disponibles están influenciadas por una serie de variables, incluyendo otros factores dietéticos y condiciones de enfermedad preexistentes.

El estado de toxicidad "clásico" de hipercalcemia se observa con el exceso de calcio o vitamina D, aunque parece que los síntomas de hipercalcemia se manifiestan con una ingesta relativamente baja de calcio en comparación con la vitamina D, para la cual se requieren ingestas altas para alcanzar un estado de toxicidad. A continuación, se describen la hipercalcemia y la hipercalciuria como condiciones generales asociadas con la toxicidad de cualquiera de los nutrientes, seguida de una descripción sobre los resultados adversos asociados con la ingesta excesiva de calcio.

El Estado Tóxico de Hipercalcemia e Hipercalciuria

La hipercalcemia se produce cuando los niveles de calcio en sangre superan los 10,5 mg/dL (2,63 mmol/L), dependiendo de los valores de referencia del laboratorio. Esta condición puede ser causada por un exceso de ingesta de calcio o vitamina D, aunque comúnmente se la asocia a condiciones como la malignidad y el hiperparatiroidismo primario. Los síntomas y signos clínicos de la hipercalcemia pueden variar según la magnitud de la hipercalcemia y la velocidad de su elevación, y pueden incluir anorexia, pérdida de peso, poliuria, arritmias cardíacas, fatiga y calcificaciones en tejidos blandos (Jones, 2008). La hipercalciuria se produce cuando los niveles de calcio en suero superan los 12 mg/dL, lo que puede ser causado por una variedad de factores, incluyendo un exceso de ingesta de calcio o vitamina D, hiperparatiroidismo primario, malignidad, entre otros. La hipercalciuria se define como la excreción urinaria de calcio superior a 250 mg/día en mujeres o 275-300 mg/día en hombres. La excreción urinaria de calcio se expresa comúnmente como la relación entre el calcio y la creatinina excretada en 24 horas (miligramos de calcio por miligramo de creatinina). Los valores superiores a 0,3 mg/mg de creatinina se consideran dentro del rango de hipercalciuria.

La hipercalcemia, además de causar hipercalciuria, puede provocar insuficiencia renal, calcificación vascular y de tejidos blandos, incluyendo calcinosis, que puede llevar a nefrocalcinosis y nefrolitiasis. La nefrolitiasis, a menudo referida como cálculos renales, también puede ser causada por hipercalciuria. La hipercalciuria puede ocurrir en ausencia de hipercalcemia y está relacionada con una absorción excesiva de calcio en el intestino o una fuga renal que aumenta la excreción de calcio. Ambas etiologías pueden llevar a nefrocalcinosis.

En la población de América del Norte, hasta el 30% de las personas de 60 años o más presentan algún grado de insuficiencia renal (Coresch et al., 2005; Szczech et al., 2009). La disminución de la función renal puede aumentar la sensibilidad a los efectos del exceso de calcio o vitamina D en la dieta. La excreción urinaria de calcio disminuye en los adultos mayores, aunque no se ha determinado con certeza si esta disminución se debe principalmente a una reducción en la ingesta de calcio o a una disminución en la función renal. Sin embargo, si la disminución de la función renal es la causa, los adultos mayores pueden estar en mayor riesgo de desarrollar efectos adversos debido a ingestas excesivas de calcio y vitamina D. Además, la disminución de la función renal se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD) y alteraciones en la regulación del calcio y el fosfato, lo que puede afectar la homeostasis mineral. De manera similar, los pacientes que utilizan diuréticos tiazídicos, que representan una proporción

significativa de la población de adultos mayores, están más propensos a experimentar complicaciones debido al exceso de calcio y vitamina D, ya que estos medicamentos reducen la excreción de calcio por el riñón, lo que puede aumentar el riesgo de hipercalcemia y otros trastornos relacionados (Medarov, 2009).

Hipercalcemia y Exceso de Calcio como Causa de Insuficiencia Renal

Antes de la introducción de los bloqueadores de histamina-2 y los inhibidores de la bomba de protones, se utilizaban formulaciones líquidas que contenían altos niveles de calcio y alcalinos absorbibles para tratar las úlceras gástricas y duodenales. Sin embargo, la ingesta excesiva de estas formulaciones causó una variedad de efectos adversos, incluyendo hipercalcemia y fallo renal agudo. El síndrome se conoció como "síndrome de leche y alcalinos" o MAS (Hardt y Rivers, 1923; Burnett et al., 1949) y originalmente se asoció con hombres con enfermedad de úlcera péptica. En este contexto, la hipercalcemia causa emesis y natriuresis, lo que resulta en una disminución significativa del volumen sanguíneo extracelular y puede llevar a una hipovolemia grave. La contracción empeora la hipercalcemia. La disminución del volumen sanguíneo también induce un estado alcalino que causa un aumento en la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal. Además, los altos niveles de calcio en sangre empeoran la alcalosis mediante la supresión de la hormona paratiroidea (PTH), que fisiológicamente aumenta la excreción de bicarbonato. Aunque la disponibilidad de alcalinos absorbibles en la dieta puede contribuir al estado alcalino, no es el factor patogénico principal en el MAS.

Recientemente, Patel y Goldfarb (2010) propusieron un cambio de nomenclatura del síndrome de leche-alcalino (MAS) a "síndrome de calcio-alcalino" para reflejar de manera más precisa la comprensión actual del trastorno, que ha experimentado un cambio en su prevalencia y ahora afecta a otros grupos, incluyendo mujeres posmenopáusicas. El MAS clásico se caracterizaba por la presencia de hiperfosfatemia después de la ingesta prolongada de leche con crema que contenía fósforo (Patel y Goldfarb, 2010). Por el contrario, la forma actualizada del síndrome se asocia con hipofosfatemia o niveles de fósforo sérico bajos-normales debido a la capacidad del carbonato de calcio para unirse al fósforo. La hipofosfatemia es más severa en pacientes ancianos o aquellos con trastornos alimentarios, que tienden a tener un consumo relativamente bajo de proteínas y, por lo tanto, de fósforo (Picolos et al., 2005; Felsenfeld y Levine, 2006; Medarov, 2009). Sin embargo, esto se ve complicado por la insuficiencia renal crónica que a menudo se asocia con el MAS, lo que puede llevar a niveles de fósforo en suero normales o elevados. Los informes de casos disponibles suelen proporcionar solo los niveles de calcio en suero y no especifican las ingestas de calcio de manera individual, ni los niveles de fosfato en suero asociados con la condición.

Se han identificado varios informes de casos recientes relacionados con el síndrome de calcio-alcalino, como se detalla en la **Tabla 6-1**.

TABLA 6-1 Casos reportados de síndrome de calcio-alcalino

Referencia	Género/Edad del paciente (años)	Ingesta de carbonato de calcio (mg/día)	Duración	Nivel de calcio sérico (mmol/L) mg/dL	Nivel de creatinina (µmol/L) mg/dL
Javed et al., 2007	Masculino/70	> 1.000	1 año	(3.43) 13.7	(344,8) 3,9
Nabhan et al., 2004	Femenino/61	1.500 + 600 UI de vitamina D	Varios años	(6.43) 25.7	(106.1) 1.2
Caruso et al., 2007	Masculino /60	> 2.000 + 800 UI de vitamina D	NR	(3.08) 12.3	(530,4) 6,0
Gordon et al., 2005	Femenino /35	3.000	1 mes	(2,64) 10,6	(190,0) 2,1
Shah et al., 2007	Femenino /47	3.000 + 200 UI de vitamina D	NR	(4.13) 16.5	(362.4) 4.1
Kaklamanos y Perros, 2007	Femenino /76	5.500	2 años	(3,45) 13,8	(124.0) 1.4
Grubb et al., 2009	Femenino /51	7.200	NR	(5,70) 22,8	(185.6) 2.1
Ulett et al., 2010	Masculino /46	> 7.500	NR	(3,98) 15,9	(406.6) 4.6
Irtiza-Ali et al., 2008	Caso 1: Femenino /48	Caso 1: ~ 8.000	Caso 1: 19 años	Caso 1: (3,25) 13,0	Caso 1: (737) 8,3
	Caso 2: Masculino /74	Caso 2: ~ 18.000	Caso 2: varias semanas	Caso 2: (3,31) 13,2	Caso 2: (245) 2,8
	Caso 3: Masculino /51	Caso 3: ~ 44.000	Caso 3: NR	Caso 3: (2,97) 11,9	Caso 3: (1.013) 11,5
Jousten y Guffens, 2008	Masculino/66	~ 10.000	Varios meses	(4.15) 16.6	(459,7) 5,2
Bailey et al., 2008	Femenino /40	~ 11.000	NR	(4,71) 18,8	(164,0) 1,9
Waked et al., 2009	Masculino/81	~ 12.500	NR	(3,65) 13,8	(733,7) 8,3

NOTA: Para convertir mmol/L a mg/dL, multiplique por 0.25; **UI =** Unidades Internacionales; **NR =** no registrado.

Para estos individuos, una ingesta diaria de 3.000 mg de calcio se asoció con el desarrollo de hipercalcemia. Sin embargo, en todos los casos excepto uno, los resultados se encontraron en personas con función renal deteriorada y niveles elevados de creatinina en sangre. La única excepción (Nabhan et al., 2004) fue un paciente que estaba tomando hidroclorotiazida como diurético y tenía hipoparatiroidismo. Aunque estos datos no pueden aplicarse directamente a la población general, son informativos e indican que una ingesta diaria de 3,000 mg de calcio puede ser un problema para personas con condiciones de salud complejas.

Patel y Goldfarb (2010) sugirieron que la incidencia del síndrome de calcio-alcalino está aumentando debido al uso generalizado de suplementos de calcio y vitamina D de venta libre, especialmente entre las personas mayores. El razonamiento de esta sugerencia es que, mientras que los adultos jóvenes sanos pueden depender de la reserva ósea para controlar el exceso de calcio, en las personas mayores, el flujo total de calcio es hacia afuera del hueso, lo que reduce la capacidad del hueso para actuar como reserva. Como resultado, estas personas mayores son más susceptibles al síndrome cuando comienzan a tomar suplementos de calcio. Patel y Goldfarb (2010) también destacaron que la ingesta excesiva de calcio, con o sin vitamina D, es un componente clave de este síndrome, lo que lo hace relevante para la consideración de los límites superiores de ingesta de calcio.

Exceso de Calcio y Calcificación de Tejidos Blandos

Asociado con Hipercalcemia

La calcificación de tejidos blandos, también conocida como calcinosis, se produce como consecuencia de una hipercalcemia prolongada, un aumento en los niveles séricos de fosfato o una anomalía local en los tejidos afectados. Desde un punto de vista clínico, esta condición se relaciona con trastornos metabólicos como el hiperparatiroidismo, la sarcoidosis o enfermedades del tejido conectivo, como la esclerodermia.

La calcificación de tejidos renales, también conocida como nefrocalcinosis, provoca síntomas similares a los de la disfunción renal, que van desde la micción dolorosa y frecuente hasta la náusea, el vómito y el edema. Aunque se ha reportado que la nefrocalcinosis puede ser inducida por el consumo de calcio en ratas (Peterson et al., 1996), no se ha encontrado un vínculo entre el consumo de calcio o el uso de suplementos de calcio y la aparición de nefrocalcinosis en humanos. La nefrocalcinosis puede estar asociada con la nefrolitiasis bajo condiciones particulares (Vervaet et al., 2009).

En relación con la hipercalcemia y la calcificación de tejidos vasculares, existe evidencia experimental en humanos y animales de laboratorio, la cual indica que la hipercalcemia puede llevar a la calcificación vascular en la insuficiencia renal como resultado de concentraciones elevadas de calcio y fosfato (Reynolds et al., 2004; Yang et al., 2004; Cozzolino et al., 2005).

Asociado con el consumo de suplementos de calcio

La calcificación de los tejidos vasculares se ha reportado en relación con una ingesta elevada de calcio (Goodman et al., 2000; Asmus et al., 2005; Block et al., 2005; Raggi et al., 2005); sin embargo, estos hallazgos se basan en individuos con una función renal alterada, lo que limita la generalización de los resultados a la población en general. No

se ha establecido una relación clara y consistente entre la ingesta de calcio y la calcificación vascular en personas con función renal normal.

Bolland et al. (2008) realizaron un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que reveló que las mujeres mayores que recibían suplementos de calcio podrían tener un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. En una publicación posterior, Reid y Bolland (2008) sugirieron que la calcificación vascular podría ser un factor relevante en el aumento de las tasas de eventos cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas sanas que tomaban suplementos de calcio. Estos hallazgos contradicen los supuestos beneficios de la suplementación con calcio en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Un metaanálisis reciente realizado por Bolland et al. (2010) analizó 11 ensayos controlados aleatorizados sobre suplementos de calcio en 12,000 pacientes mayores y encontró un aumento del 30% en el riesgo de infarto de miocardio, independientemente de la edad, el género y el tipo de suplemento. Aunque este hallazgo es preocupante, presenta varias limitaciones importantes. Los estudios incluidos son de tamaño reducido, la frecuencia de eventos es baja y la mayoría de los resultados presentan intervalos de confianza (IC) que se superponen. Además, los eventos cardiovasculares no fueron considerados como un resultado primario, es posible que no se hayan evaluado de manera adecuada y la función renal no se consideró como una covariable. Muchos de los estudios administraron suplementos de entre 1,000 y 1,200 mg de calcio al día y no reportaron la ingesta total de calcio (suplemento más dieta). Los eventos pueden estar, por lo tanto, asociados con ingestas de calcio superiores a la dosis suplementada, posiblemente 2,000 mg por día o más, como se indicó en el estudio de Jackson et al. (2006). En estas circunstancias, es difícil concluir que las ingestas de calcio en el rango de 1,000 a 1,200 mg/día estén relacionadas con eventos cardiovasculares. Además, persisten interrogantes sobre si la adición de esta cantidad de calcio a una dieta habitual, como suplemento, podría tener efectos adversos.

Exceso de Calcio y Nefrolitiasis (Cálculos Renales)

Más del 12% de los hombres y el 6% de las mujeres en la población general desarrollarán nefrolitiasis (cálculos renales) (Stamatelou et al., 2003). La morbilidad asociada con los cálculos renales no se limita al dolor durante el paso de las piedras; estos también aumentan el riesgo de infecciones renales y del tracto urinario, así como de insuficiencia renal. Un factor que contribuye a la formación de cálculos es la hipercalciuria, que puede surgir por diversas causas, incluyendo una absorción excesiva de calcio en el intestino. La hipercalciuria incrementa el riesgo de nefrolitiasis, incluso en ausencia de hipercalcemia, reflejando posiblemente la excreción rutinaria de un exceso de ingesta de calcio.

Las tasas de incidencia de cálculos renales varían según la edad y el género. Estas tasas son más altas en los hombres, aumentando después de los 20 años, alcanzando su punto máximo entre los 40 y 60 años, y luego comenzando a disminuir (Johnson et al., 1979; Hiatt et al., 1982; Curhan et al., 1993). En las mujeres, las tasas de incidencia parecen ser más elevadas a finales de los 20 años, disminuyendo alrededor de los 50 años y manteniéndose relativamente constantes posteriormente (Johnson et al., 1979; Hiatt et al., 1982; Curhan et al., 1997, 2004).

Aunque el calcio se encuentra presente en aproximadamente el 80% de los cálculos renales (Coe et al., 1992), la función del calcio y otros nutrientes, ya sea de manera aislada o en conjunto como factores de riesgo, no se comprende completamente y puede depender de la condición fisiológica. Diversos factores, tanto dietéticos como no dietéticos, están asociados con la formación de cálculos, lo que dificulta la interpretación de los datos. Los modelos de roedores utilizados para investigar el efecto de factores dietéticos en la propensión a formar cálculos de oxalato de calcio y fosfato de calcio indican que el papel del calcio suplementario en la determinación del riesgo de nefrolitiasis varía según la interacción con componentes dietéticos específicos. Un estudio en ratas comparó la cristalización de oxalato renal en relación con el consumo de dietas suplementadas con calcio, dietas ricas en oxalato y dietas de control. Los resultados indicaron que las ratas alimentadas con la dieta suplementada con calcio presentaron un aumento en la acumulación de calcio y oxalato, así como en la cristalización en los tejidos renales. Esto ocurrió a pesar de que la excreción urinaria de oxalato y citrato no mostró diferencias significativas en comparación con las ratas que recibieron la dieta de control (Mourad et al., 2006). Además, las medidas de función renal, como la tasa de filtración glomerular, la excreción fraccionaria de úrea y la reabsorción fraccionaria de agua y magnesio, no se vieron afectadas por la dieta suplementada con calcio, y la calciuria solo aumentó ligeramente.

Nefrolitiasis en adultos

Recientemente, un estudio que utilizó datos del ensayo de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI), que reclutó a más de 36,000 mujeres posmenopáusicas de entre 50 y 79 años (edad media de 62 años), reportó hallazgos sobre la incidencia de cálculos renales (Jackson et al., 2006). Las participantes fueron asignadas al azar para recibir un placebo o 1,000 mg de calcio elemental (carbonato de calcio) por día, junto con 400 unidades internacionales (UI) de vitamina D_3. El objetivo principal del estudio fue evaluar la incidencia de fracturas y las medidas de densidad ósea. La ingesta media basal de calcio fue de aproximadamente 1,100 mg/día, y el suplemento proporcionó otros 1,000 mg/día, resultando en una ingesta total promedio de calcio de alrededor de 2,100 mg/día para el grupo experimental. La ingesta media basal de vitamina D fue de aproximadamente 365 UI/día, lo que, al combinarse con el suplemento de vitamina D, resultó en una ingesta total aproximada de 765 UI/día para el grupo experimental. La tasa de adherencia (definida como el uso del 80 por ciento o más de los suplementos asignados) varió entre el 60 y el 63 por ciento durante los primeros 3 años de seguimiento, con un 13 a 21 por ciento adicional de las participantes que tomaron al menos la mitad de sus píldoras del estudio. Al final del ensayo, el 76 por ciento de las participantes seguía tomando los suplementos del estudio, y el 59 por ciento consumía el 80 por ciento o más de los mismos.

En el estudio WHI, entre las mujeres posmenopáusicas saludables, las dosis de calcio y vitamina D incrementaron el riesgo de nefrolitiasis en un 17 por ciento. Se reportaron cálculos renales en 449 mujeres del grupo suplementado, en comparación con 381 mujeres del grupo placebo. Según el análisis por intención de tratar, la razón de riesgo (HR) reportada fue de 1.17 (IC del 95%: 1.02–1.34). Aunque este estudio no se enfocó exclusivamente en la ingesta de calcio, las ingestas totales de vitamina D fueron de aproximadamente 800 UI/día, un nivel que no se asocia con hipercalcemia ni

hipercalciuria. Por lo tanto, es razonable considerar que una ingesta total de calcio de 2,100 mg por día podría estar relacionada con un aumento en la incidencia de cálculos renales en esta población. Aunque los eventos de cálculos renales no fueron validados específicamente, los problemas de validación deberían distribuirse aleatoriamente y, por lo tanto, no ser un factor que influye en el resultado.

El WHI es un extenso y bien diseñado estudio de cohorte. También se dispone de un informe de un pequeño ensayo a corto plazo (de 4 años) que incluyó a 236 mujeres ancianas con una ingesta basal de calcio de 800 mg/día y una suplementación de 1,600 mg/día durante 1 año, lo que resulta en una ingesta total aproximada de 2,400 mg/día (Riggs et al., 1998). En este estudio, el 50 % de las participantes que recibieron calcio suplementario y el 8 % de las del grupo placebo presentaron niveles de calcio urinario superiores a 350 mg/día; sin embargo, ninguna de las participantes del grupo de calcio experimentó nefrolitiasis, nefrocalcinosis o disminución en la tasa de filtración glomerular. Otros ensayos más pequeños realizados en pacientes mayores han aportado poca información sobre la relación entre la nefrolitiasis y la ingesta de calcio, ya sea porque las dosis eran relativamente bajas o porque los sujetos fueron reclutados debido a una incidencia previa de cálculos renales (Levine et al., 1994; Williams et al., 2001; Borghi et al., 2002).

Curhan et al. (1997) analizaron el riesgo de formación de cálculos renales en mujeres de 34 a 59 años, utilizando datos del Estudio de Salud de las Enfermeras (NHS), un grupo de pacientes notablemente más joven que el incluido en el estudio WHI. Reportaron una asociación inversa entre la ingesta de calcio a partir de alimentos y una relación positiva entre el riesgo y la ingesta de calcio de suplementos (Curhan et al., 1997). En un estudio de 2004, Curhan y colegas (Curhan et al., 2004) examinaron prospectivamente los datos del NHS durante un período de 8 años, analizando factores dietéticos y su relación con el riesgo de cálculos renales en mujeres de 27 a 44 años. En este análisis, se mantuvo la relación inversa entre la ingesta de calcio a partir de alimentos y el riesgo de formación de cálculos renales, aunque no se observó una relación evidente entre el uso de suplementos y el riesgo. En un estudio realizado con 50,000 hombres de 40 a 75 años (Curhan et al., 1993), se evidenció la misma relación: un riesgo reducido asociado con un mayor consumo de calcio de fuentes alimenticias, sin asociación con el uso de suplementos de calcio.

La diferencia observada entre los riesgos asociados a las fuentes alimenticias de calcio y los suplementos de calcio puede deberse en parte al momento de la ingesta de los suplementos (Curhan et al., 2007). El calcio presente en los alimentos se une al oxalato, un conocido factor que contribuye a la formación de cálculos renales, y previene su absorción. Si se toma entre comidas, disminuye la capacidad del calcio de unirse al oxalato, lo que podría aumentar su absorción. Estas observaciones sugieren que tomar suplementos de calcio con las comidas podría reducir la formación de cálculos renales, pero esto no ha sido evaluado en estudios clínicos.

En general, los datos indican que el contenido de calcio en los alimentos no provoca la formación de cálculos renales, sino que puede ofrecer protección contra esta. Por otro lado, los suplementos de calcio están siendo considerados como un posible factor de riesgo según datos observacionales, al menos en ciertos grupos bajo circunstancias específicas. Además, las personas con antecedentes de cálculos renales tienen un mayor

riesgo si obtienen su calcio de suplementos en lugar de fuentes alimenticias. Sin embargo, la evidencia existente es limitada con ensayos pequeños y a corto plazo que sugiere que el calcio en suplementos, en dosis moderadas, podría no aumentar el riesgo de recurrencia de cálculos renales. La evidencia más relevante hasta ahora proviene del estudio WHI (Women's Health Initiative) realizado por Jackson et al., en 2006. Este estudio mostró que una ingesta diaria promedio de calcio proveniente de alimentos y suplementos, que sumaba alrededor de 2,150 mg, junto con un suplemento de vitamina D de 400 UI al día (un nivel lo suficientemente bajo como para evitar efectos que podrían influir en los resultados de manera inadecuada, dado que la ingesta total promedio de vitamina D era de aproximadamente 750 UI al día) resultó en un aumento del 17% en la incidencia de cálculos renales entre mujeres posmenopáusicas. Este aumento fue observado independientemente de si las participantes habían tenido eventos clínicos previos relacionados con la formación de cálculos urinarios.

Nefrolitiasis en Niños

La hipercalciuria, como efecto secundario de una alta ingesta de calcio, puede ocurrir tanto en niños como en adultos. Sin embargo, la incidencia de cálculos renales en niños es poco frecuente. La evidencia disponible es limitada sobre las altas ingestas de calcio en niños pequeños en relación con la excreción de este mineral. En un estudio realizado con niños de 1 a 6 años, diseñado para evaluar los efectos de una ingesta total de 1,800 mg/día de calcio (suplementación adaptada según un cuestionario de ingesta dietética), se encontró que esta cantidad no provocó diferencias significativas en las proporciones de calcio/creatinina en orina en comparación con los controles de placebo (Markowitz et al., 2004).

Un estudio realizado por Sargent et al. (1999) ofrece información importante sobre los lactantes y la excreción de calcio. En este estudio, se suplementó la fórmula de los lactantes a término con glicerofosfato de calcio, proporcionando 1,800 mg de calcio (y 1,390 mg de fosfato) por litro de fórmula. La ingesta media de calcio para los lactantes que recibieron la fórmula suplementada fue más de 4 veces superior a la de los niños en los grupos de control a los 4 y 9 meses, con una ingesta media de calcio de 1.563 ± 703 mg/día a los 9 meses. Aunque el estudio se centró en la absorción de plomo, los datos demostraron que las ingestas totales de calcio de aproximadamente 1.550 a 1.750 mg/día no afectaron en la excreción urinaria de calcio. Los datos presentan ciertas limitaciones, ya que no se incluyeron lactantes recién nacidos en el estudio y no se registró con precisión el aporte de los alimentos sólidos en lactantes mayores. A pesar de estas limitaciones, la conclusión de los autores de que este nivel de ingesta probablemente no aumentaría el riesgo de nefrolitiasis es razonable.

Exceso de Calcio y Cáncer de Próstata

La gran mayoría de los datos sobre el cáncer de próstata y la ingesta de calcio provienen de estudios observacionales, lo que dificulta distinguir el efecto de los productos lácteos del calcio en sí. Algunos estudios observacionales demuestran que los productos lácteos pueden ser un factor de riesgo para el cáncer de próstata (Tominaga y Kuroishi, 1997; Grant, 1999). Un estudio de casos y controles reciente analizó las asociaciones entre el consumo de productos lácteos, el calcio dietético y el riesgo de cáncer de próstata en hombres de 35 a 84 años con diagnóstico histológico de cáncer de próstata (Raimondi et

al., 2010). La ingesta de productos lácteos, en particular el consumo de leche, se asoció con un riesgo dos veces mayor de cáncer de próstata, mientras que el consumo de otros productos lácteos (queso, yogur y crema) no mostró una asociación significativa con un aumento del riesgo. La ingesta total de calcio no se relacionó de manera significativa con el riesgo de cáncer de próstata ($p = 0.09$).

Otros estudios observacionales que evalúan las asociaciones entre la ingesta de leche o productos lácteos y el riesgo de cáncer de próstata sugieren que la ingesta de calcio suplementario podría ser un factor de riesgo determinante para el cáncer de próstata que el calcio proveniente de los alimentos, especialmente en el caso de cáncer de próstata agresivo con alta mortalidad. Los resultados de los estudios sobre el uso de suplementos de calcio y el riesgo de cáncer de próstata incidente son contradictorios. Un pequeño estudio de casos y controles analizó a hombres de 40 a 64 años con diagnóstico reciente de cáncer de próstata, evaluando el uso de multivitaminas y suplementos a través de un cuestionario (Kristal et al., 1999). Aunque alrededor de un tercio de los casos y controles reportaron el uso de multivitaminas, solo el 5 por ciento indicó que tomaba suplementos de calcio. No se encontró ninguna asociación entre el uso de suplementos de calcio y el riesgo de cáncer de próstata incidente en esta población relativamente joven y de bajo riesgo. Un estudio prospectivo de hombres de 50 a 74 años del Estudio de Prevención del Cáncer II examinó las asociaciones entre la ingesta de calcio y productos lácteos y el riesgo de cáncer de próstata incidente (Rodriguez et al., 2003). Este análisis de 65,321 hombres encontró un ligero aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata para ingestas de calcio de 2,000 mg/día o más, en comparación con ingestas de menos de 700 mg/día. Sin embargo, se observó que una ingesta alta de calcio (≥ 2,000 mg/día) se asocia significativamente con el riesgo de cáncer de próstata avanzado. Al analizar los suplementos de calcio (≥ 500 mg/día), controlando la ingesta total de calcio, se identificó una asociación débil con el riesgo de cáncer de próstata. La ingesta de productos lácteos no mostró una asociación evidente con el riesgo de cáncer de próstata. El informe del Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer y el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer (WCRF/AICR, 2007) concluyó que la relación entre el cáncer de próstata y el consumo de leche y productos lácteos es inconsistente, tanto en estudios de cohorte como en estudios de casos y controles, y existe evidencia limitada que sugiere que la leche y los productos lácteos son factores causales del cáncer de próstata. Un cuestionario sobre el consumo alimentario administrado al inicio a los participantes del Estudio de Prevención del Cáncer con Alfa-Tocoferol y Beta-Caroteno (ATBC) investigó las asociaciones entre la ingesta de ciertos alimentos y nutrientes y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en una amplia cohorte de hombres fumadores de 50 a 69 años. Este estudio analizó la ingesta de calcio y productos lácteos y no encontró asociaciones con el desarrollo de cáncer de próstata (Chan et al., 2000). En un seguimiento longitudinal de esta cohorte, Mitrou et al. (2007) identificaron una asociación positiva lineal entre el aumento de la ingesta total de calcio y el riesgo de cáncer de próstata. Un estudio prospectivo que incluyó a hombres de 40 a 75 años del Estudio de Seguimiento de Profesionales de la Salud (HPFS) investigó si la ingesta de calcio y fructosa eran factores de riesgo para el cáncer de próstata (Giovannucci et al., 1998). Se encontró que una ingesta de calcio que excede los 2,000 mg/día se asociaba con un mayor riesgo de cáncer de próstata avanzado y metastásico. Además, la ingesta de calcio suplementario superior a 900 mg/día se relacionó con el riesgo de cáncer de

próstata metastásico en todos los niveles de ingesta total de calcio. En un análisis de seguimiento de esta cohorte, Giovannucci et al. (2006a) hallaron un mayor riesgo de cáncer de próstata avanzado asociado con el incremento en la ingesta total de calcio y un riesgo de cáncer de próstata agresivo asociado con ingestas de calcio suplementario de 401 mg/día o más. El WCRF/AICR (2007) concluyó que existe una posible asociación entre dietas altas en calcio y el cáncer de próstata.

En el caso de los estudios de intervención, se llevó a cabo un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado que incluyó a 672 hombres (con una edad media de 61.8 años) que viven en los Estados Unidos, para examinar el riesgo de cáncer de próstata asociado con la ingesta de calcio suplementario. Los participantes recibieron 3 g de carbonato de calcio o un placebo diariamente durante 4 años y fueron seguidos durante un máximo de 12 años para el diagnóstico de cáncer de próstata (Baron et al., 2005). A lo largo de todo el período del estudio, el riesgo de cáncer de próstata fue menor en el grupo que recibió el suplemento de calcio en comparación con los controles (riesgo relativo [RR] = 0.83; IC del 95%: 0.52–1.32), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, se observó un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de cáncer de próstata entre el inicio y el año 6 (RR = 0.52; IC del 95%: 0.28–0.98) y entre los años 2 y 6 (RR = 0.44; IC del 95%: 0.21–0.94). No se observaron diferencias significativas entre la ingesta total de calcio y el riesgo de cáncer de próstata.

El análisis realizado en el año 2009 de la Agencia para la Investigación y la Calidad en Salud (Chung et al., 2009; en adelante, AHRQ-Tufts) revisó 12 estudios de cohorte que evaluaron la asociación entre la ingesta de calcio y el riesgo de cáncer de próstata (Schuurman et al., 1999; Chan et al., 2001; Rodríguez et al., 2003; Baron et al., 2005; Tseng et al., 2005; Giovannucci et al., 2006a; Koh et al., 2006; Mitrou et al., 2007; Park et al., 2007a,b; Rohrmann et al., 2007; Kurahashi et al., 2008). Uno de los estudios también incluyó un análisis post hoc de un ensayo controlado aleatorizado sobre la suplementación de calcio. La incidencia de cáncer de próstata en estos estudios varió de 0.008 a 0.10. La mayoría de los estudios se realizaron en Europa o América del Norte, y uno se llevó a cabo en Japón. La edad promedio de los participantes varió entre 53 y 67 años, incluyendo hombres de 51 a 70 años. Ninguno de los estudios se centró específicamente en hombres mayores de 70 años. La ingesta total de calcio varió de menos de 500 mg/día a al menos 2,000 mg/día. El tiempo transcurrido entre la evaluación dietética y el diagnóstico de cáncer de próstata varió de 1 a 17 años. AHRQ-Tufts clasificó la calidad metodológica de los estudios de la siguiente manera: cuatro estudios fueron calificados como A, siete como B y uno como C. Los estudios incluyeron participantes de entre 51 y 70 años. Siete estudios no encontraron una asociación entre la ingesta de calcio y el riesgo de cáncer de próstata (Baron et al., 2005; Koh et al., 2006; Mitrou et al., 2007; Park et al., 2007a,b; Kurahashi et al., 2008). Los cinco estudios restantes encontraron que el riesgo era mayor en los grupos que consumieron mayor cantidad de calcio en comparación con aquellos que ingirieron cantidades menores; la ingesta más alta variaba entre 921 y al menos 2,000 mg de calcio por día.

En general, los datos en esta área son limitados. Aunque los estudios observacionales sugieren que una ingesta total de calcio de 2,000 mg/día o más puede estar asociada con un mayor riesgo de cáncer de próstata, especialmente en casos avanzados y metastásicos, estos datos no son lo suficientemente sólidos como para establecer un límite superior de

ingesta seguro (UL). El único ensayo disponible no mostró resultados positivos. Sin embargo, las observaciones son importantes para niveles de ingesta que están por debajo de aquellos que causan hipercalcemia e hipercalciuria.

Exceso de Calcio e Interacciones Nutricionales: Hierro y Zinc

A pesar de la ausencia de una depleción clínicamente o funcionalmente significativa de nutrientes minerales relevantes, se ha considerado que la interacción del calcio con otros minerales en la dieta podría representar un riesgo potencial asociado a ingestas elevadas de calcio. El informe sobre Ingestas Dietéticas de Referencia (DRI) de 1997 del Instituto de Medicina (IOM) destacó la necesidad de aumentar los estudios en esta área. Sin embargo, los datos disponibles siguen siendo limitados.

En relación con el hierro, Ilich-Ernst et al. (1998) llevaron a cabo un ensayo clínico controlado aleatorizado con placebo para evaluar los efectos de la suplementación de calcio en la masa ósea de niñas adolescentes de 8 a 13 años (n = 354). Un análisis secundario realizado en el año 4 de este ensayo de 7 años de duración reveló que las niñas del grupo suplementado alcanzaron una ingesta total de calcio (alimentos más suplementos) de 1,500 mg/día. Al evaluar las interacciones entre el calcio y el hierro, las medidas del estado del hierro (hemoglobina, hematocrito e índices corpusculares) no mostraron diferencias significativas en comparación con las niñas del grupo placebo que lograron una ingesta de calcio de 800 mg/día. Ames et al. (1999) no encontraron efecto de una ingesta de calcio de aproximadamente 1,200 mg/día en comparación con 500 mg/día durante 5 semanas sobre la absorción de hierro en niños de 3 a 5 años de edad.

En relación con el zinc, McKenna et al. (1997) realizaron un estudio de balance de calcio y zinc en un subconjunto (n = 26) de participantes en un ensayo clínico longitudinal que evaluaba los efectos de la suplementación de calcio en la masa ósea de niñas con una edad media de 11 años. Las participantes recibieron 1,000 mg/día de calcio suplementario o un placebo. La ingesta media de calcio alcanzó 847 ± 287 y 821 ± 224 mg/día a partir de la dieta para los grupos de placebo e intervención, respectivamente, a los 6 meses. Con el suplemento adicional, la ingesta media de calcio en el grupo de intervención superó los 1,700 mg/día. Los resultados del estudio de balance no mostraron ningún efecto en el grupo de intervención de una ingesta de aproximadamente 1,700 mg de calcio por día sobre la absorción neta de zinc, la excreción de zinc o el balance de zinc, en comparación con ingestas de aproximadamente 800 mg/día en el grupo placebo.

En conjunto, los estudios sugieren que las ingestas de calcio de 1,500 a 1,700 mg/día no interfieren con la absorción de hierro o zinc en niñas adolescentes. Sin embargo, dado que las ingestas de calcio en este grupo de edad podrían ser superiores a las analizadas, existe poca evidencia que proporcione información sobre el tema más detallado.

Exceso de calcio y constipación

La ingesta de suplementos de calcio se ha asociado durante mucho tiempo con la constipación. De hecho, aproximadamente 1 de cada 10 participantes en el ensayo de suplementación de calcio y vitamina D de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) reportó constipación de moderada a severa (Jackson et al., 2006). Si una fuente alimentaria de calcio es el problema, es probable que la constipación se deba a los

componentes de los productos lácteos (Anthoni et al., 2009) en lugar del calcio que se encuentra presente en otros alimentos. Los suplementos de calcio, considerados "aglutinantes", pueden causar efectos secundarios en algunas personas, como constipación y flatulencias (Jackson et al., 2006; Prince et al., 2006), lo cual varía considerablemente entre individuos. Generalmente, la constipación se alivia aumentando la ingesta de agua o alimentos ricos en fibra, o probando otra forma de suplemento (por ejemplo, el citrato de calcio puede causar menos constipación que el carbonato de calcio). Aunque es importante prestar atención a estas condiciones, utilizar la constipación como indicador para el desarrollo de las ingestas dietéticas de referencia (DRI) es cuestionable.

Selección del Indicador para el Límite Superior Seguro de Calcio (UL) (No causa efectos colaterales)

El marco de evaluación de riesgos, como se describe en el Capítulo 1, establece que, en el caso de los límites superiores seguros (UL), se debe revisar primero la información disponible sobre efectos adversos para buscar evidencia de una ingesta de referencia (BI). Alternativamente, se considera un nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) o un nivel de efecto adverso observado más bajo (LOAEL). En lo que se refiere al calcio, desde 1997 los nuevos hallazgos han sido limitados. Los indicadores seleccionados son la excreción de calcio en grupos de edad más jóvenes y la formación de cálculos renales en grupos de edad mayores. Los datos sobre la excreción de calcio proporcionan información para un grupo para el cual no había datos disponibles en 1997. La información más reciente sobre la formación de cálculos renales sirve como base para un UL que se asemeja más a las condiciones que experimenta la población normal y saludable que el síndrome de calcio-álcali, aunque las advertencias de Patel y Goldfarb (2010) sobre la vulnerabilidad de las personas mayores al síndrome de calcio-álcali debido al uso de suplementos de calcio son importantes de considerar.

Los datos disponibles no permitieron establecer un (BI) ni se pudieron utilizar para estimar una relación dosis-respuesta. La base para los límites superiores seguros (UL) se fundamenta en un nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para infantes y un nivel más bajo de efectos adversos observados (LOAEL) para adultos, como se detalla a continuación para grupos específicos según la etapa de la vida.

LÍMITES SUPERIORES SEGUROS DE CALCIO: EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN INGESTA-RESPUESTA Y DETERMINACIÓN DE LOS LÍMITES SUPERIORES SEGUROS

Los límites superiores seguros (UL) para el calcio establecidos para los grupos de etapas de vida según el DRI se presentan en la **Tabla 6-2.** Estos valores indican que los niveles de ingesta considerados como seguros con un UL están relativamente cerca de los niveles de ingesta que se consideran adecuados para satisfacer las necesidades nutricionales

Límite Superior Seguro (UL) para lactantes de 0 a 12 meses de edad (No causa efectos colaterales)

Lactantes de 0 a 6 meses de edad	
	UL 1.000 mg/día de calcio
Lactantes de 6 a 12 meses de edad	
	UL 1.500 mg/día de calcio

En el informe de 1997 sobre las Ingestas Dietéticas de Referencia (DRI) (IOM, 1997), no se definió un límite superior seguro (UL) para el calcio en lactantes debido a la falta de datos. El informe hizo referencia a un pequeño ensayo aleatorizado que incluyó a 81 lactantes (103 al inicio, con edades entre 2.5 y 5.0 meses al momento de la inclusión) diseñado para evaluar la tolerancia a la fórmula infantil enriquecida con calcio hasta los 9 meses de edad (Dalton et al., 1997). Los datos analizados en 1997 (IOM, 1997) indicaron que los lactantes alimentados con calcio en dosis de hasta aproximadamente 1,750 mg/día no mostraron efectos adversos en su estado de hierro.

TABLA 6-2 Límite Superior Seguro de Ingesta de Calcio (UL) según la Etapa de Vida (No causa efectos colaterales)

Grupo de etapas de la vida	UL
Lactantes	
0 a 6 meses	1.000 mg
6 a 12 meses	1.500 mg
Niños	
1–3 años	2.500 mg
4–8 años	2.500 mg
Hombres	
9–13 años	3.000 mg
14–18 años	3.000 mg
19–30 años	2.500 mg
31–50 años	2.500 mg
51–70 años	2.000 mg
> 70 años	2.000 mg
Mujeres	
9–13 años	3.000 mg
14–18 años	3.000 mg
19–30 años	2.500 mg
31–50 años	2.500 mg
51–70 años	2.000 mg
> 70 años	2.000 mg
Embarazo	
14–18 años	3.000 mg
19–30 años	2.500 mg
31–50 años	2.500 mg
Lactancia	
14–18 años	3.000 mg
19–30 años	2.500 mg
31–50 años	2.500 mg

Utilizando estos mismos datos, Sargent et al. (1999) informaron posteriormente sobre las medidas de excreción de calcio, y esta medida se emplea como indicador del límite superior seguro (UL) para los lactantes. Este informe de 1999 ha permitido estimar un NOAEL (Nivel Sin Efectos Adversos Observados) para la ingesta de calcio en lactantes, basado en la excreción de calcio. Dentro de las limitaciones de los datos, sugieren que

los lactantes pueden tolerar aproximadamente 1,750 mg de calcio por día sin efectos adversos observados. Por lo tanto, se establece un NOAEL de 1,750 mg/día para los lactantes en función de esta información.

Lactantes de 0 a 6 meses de edad

La supuesta sensibilidad de los lactantes menores a ingestas excesivas de cualquier sustancia, así como la falta de evidencia científica que identifique los efectos adversos específicos en este grupo, justifica adoptar un enfoque cauteloso. Los factores cuantitativos relacionados con las diferencias metabólicas entre lactantes menores y mayores en cuanto al manejo del exceso de calcio no pueden ser determinados con base en la literatura existente, ya que existe una escasez de información disponible para fundamentar el análisis científico para la protección de la salud de la población en general, excepto el peso corporal. Según las tablas de crecimiento de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), se espera que los lactantes incrementen su peso desde aproximadamente 3.5 kg al nacer hasta 6 kg a los 3 meses de edad, y posteriormente hasta 8 kg a los 6 meses. El Nivel de Efecto Adverso No Observado (NOAEL) de 1,750 mg/día, derivado de un estudio en lactantes de 3 a 9 meses (Sargent et al., 1999), se modifica mediante un factor de incertidumbre/seguridad (UF) de 2 para compensar esta variación en el peso, resultando en un límite superior seguro (UL) de 1,000 mg de calcio por día para este grupo etario. Este enfoque cauteloso busca garantizar la seguridad de los lactantes de manera más efectiva que la ausencia de un UL, y se considera aceptable en base a los datos disponibles y el conocimiento biológico actual. Cabe mencionar que el informe de 1997 del Instituto de Medicina sobre las Ingestas Dietéticas de Referencia (DRIs) no estableció un UL para los lactantes.

Lactantes de 6 a 12 meses de edad

El NOAEL (Nivel de Efecto Adverso No Observado) de 1,750 mg/día se considera un punto de partida razonable para establecer el límite superior seguro (UL) en lactantes mayores. Basándose en los principios generales de fisiología humana y toxicología, el comité determinó que la capacidad de un lactante para manejar el exceso de sustancias nutricionales aumenta con el crecimiento corporal. En el caso del calcio, indispensable durante el desarrollo óseo, se presume que la capacidad del lactante para tolerar mayores niveles de ingesta mejora a medida que crece y desarrolla su estructura esquelética. Por lo tanto, el NOAEL de 1,750 mg/día es aceptable como base para el UL. Sin embargo, debido a la limitada disponibilidad de datos, se considera necesaria una ligera corrección por factor de incertidumbre/seguridad (UF), estableciendo así el UL en 1,500 mg/día para lactantes de 7 a 12 meses de edad. Cabe mencionar que en 1997 no se estableció un UL para este grupo de edad (IOM, 1997).

Límite Superior Seguro (UL) para Niños y Adolescentes de 1 a 18 Años (No causa efectos colaterales)

Niños de 1 a 3 años de edad **Niños de 4 a 8 años de edad**	UL 2.500 mg/día de calcio
Niños de 9 a 13 años de edad **Adolescentes de 14 a 18 años de edad**	UL 3.000 mg/día de calcio

No se han reportado nuevos datos sobre resultados adversos relacionados con la ingesta excesiva de calcio en niños y adolescentes, específicamente, datos que permitan identificar un NOAEL (Nivel de Efecto Adverso No Observado) o LOAEL (Nivel de Efecto Adverso Observado) desde el último informe de DRI sobre calcio en 1997 (IOM, 1997). En ese momento, se indicó que no se había estudiado la seguridad de la ingesta excesiva de calcio en esta población. Se estableció un límite superior seguro (UL) de 2,500 mg de calcio por día en 1997 para todos los niños y adolescentes en estos grupos etarios, fundamentado principalmente en el UL establecido para adultos (es decir, 2,500 mg/día) (IOM, 1997).

Actualmente, no existe evidencia que indique que el nivel establecido en 1997 sea insuficiente para proporcionar protección a la salud en este grupo. Además, al compararlo con el nuevo límite superior seguro (UL) establecido para los lactantes, el nivel de 2,500 mg de calcio por día se considera un aumento aceptable, dado el esperado incremento en el peso corporal y las capacidades metabólicas, especialmente en niños más pequeños de 1 a 8 años de edad.

Sin embargo, para los niños mayores, es importante considerar el posible aumento en las ingestas toleradas debido al incremento de los requerimientos metabólicos y al estirón de crecimiento puberal asociado con la acumulación ósea, que ocurre principalmente entre los 9 y 18 años. Aunque no existen datos suficientes para desarrollar factores de incertidumbre/seguridad (FU) cuantitativa que permitan corregir matemáticamente la probabilidad de aumento en la capacidad durante este periodo de crecimiento óseo. Sin embargo, aplicar una evaluación de toxicidad es apropiado. Un incremento adicional de 500 mg/día es razonable, lo que establece un límite superior seguro (UL) de 3,000 mg de calcio por día para niños de 9 a 13 años y adolescentes de 14 a 18 años.

El límite superior seguro (UL) para niños de 1 a 8 años se mantiene igual al establecido para estos grupos etarios en 1997 (IOM, 1997). No obstante, el UL ha sido aumentado en 500 mg/día para niños mayores y adolescentes en comparación con el informe de 1997 (IOM, 1997). Este ajuste se fundamenta en un análisis biológico razonable que tiene en cuenta la mayor demanda de calcio durante estas etapas de crecimiento, así como la capacidad incrementada para tolerar un leve aumento en el valor del UL.

Límite Superior Seguro (UL) para Adultos de 19 Años o Más (No causa efectos colaterales)

Adultos de 19 a 30 años de edad **Adultos de 31 a 50 años de edad**	UL 2.500 mg/día de calcio
Adultos de 51 a 70 años de edad **Adultos >70 años de edad**	UL 2.000 mg/día de calcio

La hipercalcemia es claramente un efecto adverso. Sin embargo, no se seleccionó como indicador para los límites superiores seguros (UL) en adultos, ya que representa una condición patológica extrema. Además, se ha desarrollado la capacidad de considerar otros eventos adversos relacionados con niveles elevados y prolongados de ingesta de calcio. Específicamente, la formación de cálculos renales representa un efecto adverso,

particularmente en mujeres posmenopáusicas. Aunque también se ha documentado el síndrome de calcio-álcali en adultos, la mayoría de los datos se relacionan con individuos que presentan función renal comprometida. La calcificación vascular en mujeres posmenopáusicas ha surgido como una hipótesis; sin embargo, los datos disponibles son contradictorios y se desconoce el umbral de ingesta. La evidencia sobre el cáncer de próstata, es demasiado confusa para utilizarla como indicador en el establecimiento de límites superiores seguros (UL) para la ingesta de calcio. Adicionalmente, ni la constipación ni las interacciones entre nutrientes muestran datos que sugieran que estos resultados podrían servir como indicadores para el desarrollo de UL.

Dados el tamaño y la calidad del estudio WHI, sus resultados en relación con la incidencia de nefrolitiasis (Jackson et al., 2006) justifican la selección de los cálculos renales como un indicador importante para los adultos en la determinación de los DRI. No es posible especificar con exactitud los niveles de ingesta de calcio que pueden inducir la formación de cálculos renales en una población general, ya que estos niveles varían en función de múltiples factores, como la función renal basal, condiciones patológicas preexistentes e interacciones farmacológicas. Según los hallazgos de Jackson et al. (2006), y considerando que los datos provienen de mujeres de entre 50 y 79 años, existe preocupación por el riesgo de nefrolitiasis con ingestas totales de calcio de aproximadamente 2,000 mg/día. La causa de esta preocupación se debe al reconocimiento de que las ingestas de calcio provenientes de fuentes alimentarias no suelen resultar en excesos y no están asociadas con efectos adversos. En cambio, los efectos adversos parecen estar relacionados con la suplementación de calcio añadida a la ingesta basal. Se ha establecido que un consumo de 2,000 mg de calcio por día representa el LOAEL (Nivel Mínimo de Efecto Adverso Observado) para adultos, incluyendo a hombres mayores de 50 años. Los datos disponibles para adultos de entre 19 y 50 años son muy limitados, lo que impide especificar un LOAEL o NOAEL (Nivel Sin Efecto Adverso Observado) para este grupo etario más joven. Por lo tanto, el UL (Límite Superior Seguro) para este grupo se deriva de los criterios de evaluación para el UL de personas mayores de 50 años. Por esta razón, los UL para los adultos mayores se analizan primero, seguidos por los adultos de 19 a 50 años.

Adultos de 51 Años en Adelante

El comité evaluó la posibilidad de aplicar un factor de incertidumbre/seguridad (FU) para disminuir el Nivel de Efecto Adverso Más Bajo Observado (LOAEL), debido a los datos limitados disponibles. No obstante, las dudas en torno a la precisión del LOAEL, junto con el hecho de que este nivel está muy próximo a las ingestas que se consideran adecuadas y recomendadas, llevaron al comité a concluir que, hasta que se disponga de datos más sólidos sobre las ingestas de calcio de los suplementos y la incidencia de nefrolitiasis u otros resultados de salud, establecer un Límite Superior Seguro (UL) de 2,000 mg de calcio al día es justificable y ofrece un nivel aceptable de protección para la salud sin restringir excesivamente la ingesta de calcio (particularmente de suplementos) tanto en hombres como en mujeres. No existe evidencia que sugiera que los hombres en este grupo etario sean más susceptibles que las mujeres a efectos adversos. Aunque un estudio observacional de 1993 no está de acuerdo con la hipótesis de un aumento en la formación de cálculos renales debido al uso de suplementos en hombres, la prevención de riesgos para la salud exige tener precaución en este grupo de edad avanzada.

Además, la ingesta diaria de 2,000 mg de calcio se sitúa por debajo del umbral de 3,000 mg/día que se ha asociado con el síndrome de calcio-álcali en individuos con función renal comprometida. Este es el único adicional indicador potencial con una estimación de los niveles umbrales para efectos.

El nuevo límite superior seguro de ingesta (UL) de 2,000 mg de calcio al día para personas de 51 a 70 años y para aquellas mayores de 70 años es inferior al UL de 2,500 mg/día establecido en 1997 (IOM, 1997). La evidencia más reciente sobre la formación de cálculos renales es el fundamento principal para este nuevo UL. Es poco probable alcanzar este límite solo a través de fuentes dietéticas de calcio; el exceso de ingesta generalmente proviene del uso de suplementos de calcio. En el Capítulo 8 se discuten consideraciones específicas sobre el uso de suplementos de calcio en dosis altas y el momento adecuado para su administración.

Adultos de 19 a 50 años

Aunque el LOAEL (que también se considera el UL, como se mencionó anteriormente) para adultos mayores de 50 años está establecido en 2,000 mg/día, este solo puede servir como un valor de referencia para determinar el UL en adultos de 19 a 50 años. Esto se debe a que las evidencias indican que la formación de cálculos renales en adultos jóvenes no parece estar asociada con el uso de suplementos de calcio, y, en general, el uso de estos suplementos no es tan común entre los adultos jóvenes. Sin embargo, la incidencia de cálculos renales es notable entre las personas más jóvenes; como se discutió anteriormente, la tasa de incidencia es, de hecho, más alta en adultos jóvenes que en adultos mayores. Considerando el UL de 3,000 mg/día para calcio establecido para adolescentes de hasta 18 años (basado en la alta tasa de acumulación ósea) y la probabilidad de que los adultos jóvenes toleren niveles máximos de calcio más altos que otros adultos, cuya función renal puede estar disminuyendo gradualmente, se emplea un enfoque de interpolación para establecer un UL de 2,500 mg/día para adultos de 19 a 30 y de 31 a 50 años. Este valor se basa en el punto medio entre el UL de 2,000 mg/día para personas mayores de 50 años y el UL de 3,000 mg/día para adolescentes de 14 a 18 años. Además, las consideraciones que se deben tener en cuenta sobre el momento de la ingesta de suplementos de calcio seguirán siendo importantes para este grupo y se analizan en el Capítulo 8.

Límite Superior Seguro (UL) para el Embarazo y la Lactancia (No causa efectos colaterales)

Mujeres embarazadas o lactantes de 14 a 18 años de edad	UL 3.000 mg/día de calcio
Mujeres embarazadas o lactantes de 19 a 30 años de edad **Mujeres embarazadas o lactantes de 31 a 50 años de edad**	UL 2.500 mg/día de calcio

La hipercalciuria es común durante el embarazo normal debido a la duplicación de la absorción intestinal de calcio, y el embarazo en sí aumenta el riesgo de formación de cálculos renales. Por lo tanto, una ingesta excesiva de calcio durante el embarazo puede agravar la hipercalciuria y potencialmente aumentar el riesgo de cálculos renales. Durante la lactancia, los niveles de calcio en suero (tanto el calcio ionizado como el calcio total corregido en función de la albúmina) se elevan y generalmente permanecen dentro

del rango normal (aunque puede presentarse hipercalcemia durante la lactancia normal), y la excreción urinaria de calcio se reduce al rango bajo-normal o por debajo. Así, ingestas más altas de calcio durante la lactancia podrían aumentar el riesgo de hipercalcemia. Sin embargo, no existe evidencia que indique que el riesgo se manifieste con ingestas por debajo del límite superior seguro (UL) para mujeres no embarazadas o que no se encuentran en periodo de lactancia, aunque se reconoce que no se han realizado estudios relevantes de manera rigurosa para el embarazo y la lactancia. Dado que la evidencia disponible sugiere que los requerimientos de calcio en mujeres embarazadas y en lactancia son similares a los de mujeres no embarazadas y no lactantes, y ante la falta de datos que respalden un UL diferente, los UL para el calcio durante el embarazo y la lactancia se han mantenido iguales a los establecidos al grupo de comparación de no embarazadas y no lactantes.

LIMITES SUPERIORES SEGUROS DE VITAMINA D: REVISIÓN DE INDICADORES POTENCIALES Y SELECCIÓN DE INDICADORES

Pocos estudios han sido diseñados específicamente para evaluar la seguridad de la ingesta de vitamina D, y no existe un consenso general sobre los niveles de ingesta en los que la vitamina D podría causar daño. Una reciente conferencia de los Institutos Nacionales de Salud resaltó la falta de conocimiento sobre los mecanismos de acción y las formas tóxicas de la vitamina, así como las numerosas limitaciones en la evidencia disponible. Los participantes de la conferencia señalaron que los ensayos controlados aleatorios existentes, diseñados para esclarecer los beneficios para la salud, probablemente subestimen el verdadero potencial de riesgo porque: (1) Por razones éticas, los resultados adversos se consideran secundarios, (2) los estudios son de duración relativamente corta, (3) los resultados adversos no siempre se monitorean adecuadamente o se informan de manera completa, y (4) generalmente carecen de la potencia estadística suficiente para su detección (Brannon et al., 2008). Además, los criterios de inclusión y exclusión limitan la participación de las personas con mayor riesgo en los estudios (Yetley et al., 2009).

A lo largo de los años, la ingesta excesiva de vitamina D se ha considerado en cuanto a su relación con la "intoxicación" o "hipervitaminosis D", por lo que esta condición puede entenderse mejor como una respuesta relativamente aguda. Los síntomas pueden aparecer en menos de 4 semanas de ingesta continua en exceso. La característica principal de la intoxicación por vitamina D es la hipercalcemia, que se asocia con un aumento en los niveles séricos de 25(OH)D. Las condiciones de hipercalcemia e hipercalciuria se describieron anteriormente en la sección sobre calcio. La intoxicación por vitamina D generalmente se presenta con síntomas no específicos que pueden variar, incluyendo comúnmente anorexia, pérdida de peso, poliuria y arritmias cardíacas (Jones, 2008). Esta condición eventualmente puede llevar a la calcificación vascular y de tejidos, con el consiguiente daño renal y cardiovascular.

Aunque los datos sobre la intoxicación por vitamina D son informativos, evitar esta toxicidad relativamente aguda no es el propósito principal de un límite superior seguro de ingesta (UL, por sus siglas en inglés). En cambio, el UL refleja un nivel de ingesta a largo plazo que no causará daño a la población general y sana. El análisis de la AHRQ de 2007 (Cranney et al., 2007; en adelante denominado AHRQ-Ottawa) concluyó que se identificaron pocos resultados adversos para ingestas "por encima de los niveles

recomendados actuales", pero planteó problemas o riesgos sobre posibles efectos adversos previamente no reconocidos, incluido un aumento en el riesgo de cáncer de páncreas. El análisis posterior de AHRQ-Tufts también identificó la mortalidad por todas las causas como un problema emergente, aunque los autores señalaron la falta de datos al respecto.

Desafortunadamente, como se señala en el informe anterior del IOM sobre los DRIs para la vitamina D, persiste una gran incertidumbre acerca de los efectos progresivos en la salud derivados de la ingesta regular de cantidades incluso moderadamente altas de vitamina D a lo largo de varias décadas (IOM, 1997). La mayoría de la evidencia disponible se basa en exposiciones a corto plazo (menos de 6 meses), lo que dificulta generalizar a exposiciones a largo plazo, como las que ocurrirían a lo largo de la vida. Además, la mayor parte de la evidencia proviene de poblaciones adultas, con escasos datos específicos sobre niños o grupos vulnerables. Para ofrecer una visión general de la literatura sobre los efectos adversos del exceso de vitamina D, primero se tratan los efectos relacionados con la intoxicación por vitamina D (hipervitaminosis D), basándose en un documento preparado para el comité por Héctor DeLuca (DeLuca, 2009). Estos efectos pueden servir como punto de referencia para considerar el límite superior seguro de ingesta (UL). Existe una preocupación creciente sobre los efectos adversos asociados con ingestas de vitamina D que son más altas, pero aún inferiores a los niveles que causan toxicidad, este problema se trata a continuación y se examinan con el fin de evaluar si es apropiado introducir medidas de precaución al establecer los límites superiores seguros de ingesta (UL) para la vitamina D.

Intoxicación por Vitamina D e Hipercalcemia Asociada

Etiología y Efectos de la Intoxicación por Vitamina D

Los niveles elevados de 25(OH)D en suero y la hipercalcemia resultante de este incremento, son los principales signos de toxicidad por vitamina D (Jones, 2008). Aunque tanto la vitamina D_2 como la D_3 pueden causar toxicidad, existe evidencia que sugiere que se pueden tolerar niveles más altos de vitamina D_2 (Hunt et al., 1972; Stephenson y Peiris, 2009). De manera similar, en estudios realizados en animales de laboratorio, se ha observado que la vitamina D_3 presenta una mayor toxicidad (Roborgh y de Man, 1960).

La hipercalcemia que se presenta debido al aumento de los niveles de 25(OH)D en suero es el resultado de una mayor resorción ósea (Jones, 2008). En las etapas iniciales de la intoxicación, la hipercalcemia puede ser leve y la tasa de filtración glomerular (TFG) renal se mantiene estable. Sin embargo, a medida que avanza la resorción ósea, los niveles crecientes de calcio en sangre conducen a la supresión de la producción de PTH. La función y actividad del eje paratiroideo-riñón-hueso son factores importantes que contribuyen al "punto de referencia" para la toxicidad asociada al exceso de vitamina D y calcio. La disminución de la función renal incrementa simultáneamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares (CVD) y afecta las respuestas de excreción de calcio y la homeostasis del calcio y fósforo. Por lo tanto, los pacientes ancianos representan un grupo de alto riesgo tanto para enfermedades cardiovasculares preexistentes como para interacciones paratiroideas-riñón-hueso alteradas que mantienen la homeostasis normal del calcio y fósforo. Con el tiempo, se produce una pérdida de los mecanismos de

concentración urinaria en los túbulos renales, así como una disminución de la TFG (Towler, 2009). La hipercalciuria es consecuencia de la hipercalcemia y de la alteración de los procesos normales de reabsorción en los túbulos renales (IOM, 1997). A medida que la función renal se deteriora (como ocurre en enfermedades y, en menor medida, con el envejecimiento), se pierde adicionalmente el control homeostático de los niveles de calcio y fósforo en suero. La insuficiencia renal y del sistema cardiovascular es probablemente la consecuencia mortal en la intoxicación por vitamina D. La ingesta prolongada de cantidades excesivas de vitamina D, junto con la hipercalcemia, puede provocar calcificación metastásica de los tejidos blandos (IOM, 1997). La calcificación del tejido vascular ha estado asociada durante mucho tiempo con la toxicidad por vitamina D (Taussig, 1966; Bajwa et al., 1971; Kamio et al., 1979). Alteraciones significativas en la homeostasis del calcio y fósforo pueden aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares (CVD), en parte debido a la deposición de calcio en las arterias (Hruska et al., 2009). La hipótesis de que la ingesta excesiva de vitamina D pueda estar relacionada con la formación de cálculos renales no cuenta con el respaldo de los datos disponibles.

Los modelos animales de toxicidad por vitamina D presentan síntomas que son prácticamente idénticos a los descritos en humanos y han proporcionado información relevante (Shephard y DeLuca, 1980; Littledike y Horst, 1982a,b; Tryfonidou et al., 2003; Harmeyer y Schlumbohm, 2004). Las ratas, en particular, se han utilizado para investigar la toxicidad de la vitamina D. La forma de vitamina D que aumenta exponencialmente en el plasma tras una sobredosis es el 25(OH)D, no el calcitriol (Vieth, 1990; Jones, 2008; Stephenson y Peiris, 2009). Shephard y DeLuca (1980) administraron dosis graduales de vitamina D_3 o calcitriol a ratas durante un periodo de 2 semanas. Los resultados mostraron que se alcanzó una toxicidad evidente a 650 nmol de vitamina D_3 por día o 50,000 UI/kg de peso corporal, lo que resultó en un nivel de 25(OH)D en sangre de 1,607 nmol/L, mientras que los niveles de calcitriol se redujeron significativamente. Estos hallazgos respaldan que el 25(OH)D, y no el calcitriol, es el probable agente tóxico. En la mayoría de las especies, la intoxicación por vitamina D se asocia con una disminución en el nivel de calcitriol en plasma (Hughes et al., 1977; Shephard y DeLuca, 1980; Harrington y Page, 1983). Sin embargo, se ha planteado que el nivel de calcitriol "libre" en el plasma, es decir, el metabolito que se desplaza de la proteína de unión a la vitamina D por otros metabolitos acumulados, aumenta en casos de intoxicación por vitamina D (Vieth, 2007; Jones, 2008). En general, el 25(OH)D acumulado parece ser el factor crítico que desencadena la intoxicación.

Concentraciones de 25(OH)D en Suero como Indicadores de Toxicidad

En ausencia de estudios bien controlados, no se ha definido claramente el nivel de 25(OH)D en suero que representa el umbral de toxicidad por vitamina D en humanos. De igual manera, las cantidades de ingesta de vitamina D necesarias para desencadenar síntomas de toxicidad no se conocen con precisión. Además, aunque los cambios fisiológicos que ocurren con la toxicidad por vitamina D están correlacionados con los niveles de 25(OH)D en suero, es posible que no estén directamente relacionados y pueden variar entre individuos y subpoblaciones. El Apéndice G resume varios estudios de casos de toxicidad por vitamina D en humanos recopilados de la literatura científica desde principios del siglo XX hasta la actualidad. Algunos de estos artículos provienen

de una época anterior al descubrimiento del metabolismo de la vitamina D y, por lo tanto, carecen de confirmación de que el agente causante fue una sobredosis de vitamina D. La **Tabla 6-3** presenta informes de casos de los últimos 35 años en los que los datos están respaldados por la dosis de vitamina D administrada, así como los niveles de calcio y de 25(OH)D en suero. También se incluyen datos de varios estudios de un mes de duración con diferentes suplementos de vitamina D, en los cuales no se identificó intoxicación por vitamina D de forma completamente documentada. Se concluye que los informes ocasionales de hipercalcemia en estos estudios no están asociados con la vitamina D.

Como se muestra en la **Tabla 6-3**, la literatura médica evidencia que se han utilizado suplementos de vitamina D en un rango de 800 a 300,000 UI/día durante períodos que varían desde meses hasta años. Las dosis inferiores a 10,000 UI/día generalmente no se asocian con toxicidad, mientras que las dosis iguales o superiores a 50,000 UI/día durante varias semanas o meses suelen estar frecuentemente relacionadas con efectos secundarios tóxicos, incluyendo hipercalcemia documentada.

TABLA 6-3 Reportes de Casos de Intoxicación por Vitamina D: Ingesta y Niveles Plasmáticos

Ingesta de vitamina D (UI /día)	Duración	Calcio sérico (mg/dl)	25(OH)D sérico (nmol/L)	Creatinina sérica (µmol/L)	Calcio urinario (mmol/L GFR)	Referencia
Estudios de suplementación con vitamina D sin hipercalcemia documentada						
800	4–6 meses	NCa [a]	60–105 [b]	—	—	Byrne et al., 1995 [e]
1.800	3 meses	NCa	65, 80 [c]	—	—	Byrne et al., 1995 [e]
1.800	3 meses	NCa	57–86	82,4–3,8	—	Honkanen et al., 1990[f]
2.000	6 meses	NCa	—	—	—	Johnson et al.,1980[g]
10.000	4 semanas	—	105 [d]	—	—	Stamp et al., 1977
10.000	10 semanas	—	110 [d]	—	—	Davie et al., 1982
20.000	4 semanas	—	150 [d]	—	—	Stamp et al., 1977
Estudios de suplementación con vitamina D que reportan hipercalcemia						
50.000	6 semanas	15.0	320	388	—	Schwartzman y Franck, 1987
50.000	15 años	12.5	560	—	—	Davies y Adams, 1978
100.000	10 años	12.8	865	215	0,508	Selby et al., 1995
200.000	2 años	15.1	1.202	207	—	Selby et al., 1995
300.000	6 años	13.2	1.692	184	0,432	Rizzoli et al., 1994
300.000	3 semanas	11.3	800	339	0,065	Rizzoli et al., 1994
Intoxicación accidental por vitamina D						
~ 1.131.840; sobredosis de vitamina D	—	15.0	1,171	265	—	Klontz y Acheson, 2007
~ 1.700.000; intoxicación por vitamina D	—	15.3	1,555	442	—	Vieth et al., 2002
~ 9.000.000; sobredosis de vitamina D	—	11.3	> 375	159	—	Chiricone et al., 2003
~ 18.000.000; sobredosis de vitamina D	—	15.3	> 375	329	—	Chiricone et al., 2003
Intoxicación por vitamina D	—	13,8–18,4 (*n* = 11)	847–1.652	—	—	Pettifor et al., 1995
Sobre fortificación de la leche	—	13,1 (*n* = 35)	560	—	—	Blank et al., 1995
Niveles de referencia	—	8.6–10.6	20–100 (10)	18–150	< 0,045	Blank et al., 1995
			25–200 (9)			Haddad, 1980

NOTA: UI = Unidades Internacionales; **GFR =** tasa de filtración glomerular**; mo =** mes(es); **wk =** semana(s); **y =** año(s).

a NCa = normocalcémico

b Cinco estudios; n = 188.

c Dos estudios; n = 55.

d Indica extrapolación de datos gráficos.

e Byrne et al. (1995) informaron que 3 de 449 sujetos presentaron hipercalcemia, pero 2 fueron considerados no relacionados con la vitamina D.
f Honkanen et al. (1990) midieron los niveles de 25(OH)D en suero, pero no observaron efectos secundarios de los suplementos de vitamina D o calcio.
g Johnson et al. (1980) informaron que 2 de 63 sujetos desarrollaron hipercalcemia, pero no proporcionaron detalles sobre estos sujetos y no midieron los niveles de 25(OH)D en su protocolo de estudio.

DeLuca (2009) concluyó que, en general, la toxicidad por hipercalcemia se manifiesta con ingestas de vitamina D superiores a 25,000 UI/día, lo que corresponde a un nivel de 25(OH)D en suero de aproximadamente 500 nmol/L. Por otro lado, Hathcock et al. (2007), tras analizar más de 20 publicaciones, determinaron que no existe una asociación entre efectos adversos e ingestas de 10,000 UI/día. Aunque los efectos tóxicos relacionados con 400 UI/día parecen poco probables, es notable la amplia variabilidad en las ingestas y los niveles de 25(OH)D en suero. La mayoría de los informes sugieren que el umbral de toxicidad se sitúa entre 10,000 y 40,000 UI de vitamina D por día. Además, la mayoría no identifica toxicidad hasta que los niveles de 25(OH)D en suero alcanzan entre 500 y 600 nmol/L o superiores; la toxicidad se ha relacionado con un nivel de 25(OH)D en suero de 750 nmol/L (Jones, 2008; DeLuca, 2009).

No se han reportado casos de intoxicación por vitamina D únicamente debido a la exposición a la luz ultravioleta B (Webb et al., 1989). Davie et al. (1982), utilizando cromatografía líquida de alta resolución, encontraron que la irradiación de la piel alcanzaba un punto de equilibrio después de 5 a 6 semanas de exposición, logrando un nivel plasmático de 25(OH)D de no más de 45 nmol/L. En un estudio con hombres sanos (n = 26) que habían completado un verano de actividad al aire libre prolongada, Barger-Lux y Heaney (2002) observaron que el nivel medio de 25(OH)D en suero era de 122 nmol/L al final del verano y disminuía a 74 nmol/L hacia finales del invierno. Binkley et al. (2007) encontraron que entre sujetos (n = 93) con alta exposición habitual al sol (~ 29 horas/semana), el nivel medio de 25(OH)D en suero era de 79 nmol/L, con el nivel más alto reportado de 155 nmol/L. En un estudio de sujetos (n = 50) que utilizaban camas de bronceado de forma regular (al menos una vez a la semana), los niveles de 25(OH)D en suero eran un 90 por ciento más altos en quienes se bronceaban que en los controles (n = 106) (115.5 ± 8.0 nmol/L frente a 60.3 ± 3.0 nmol/L) (Tangpricha et al., 2004).

Conclusión

Es evidente que existen múltiples variables que pueden influir en la aparición de síntomas tóxicos debido a una ingesta excesiva de vitamina D. Ha habido una falta de estudios a largo plazo que investiguen los efectos de dosis superiores a 10,000 UI o el mantenimiento de niveles de 25(OH)D en suero por encima de 250 nmol/L. Los datos sugieren que sería poco probable observar síntomas de toxicidad con ingestas diarias inferiores a 10,000 UI, mientras que es posible que las ingestas diarias superiores a 10,000 UI estén asociadas con toxicidad. En cualquier caso, estos hallazgos a corto plazo relacionados con condiciones extremas de toxicidad no son la base ideal para establecer límites superiores seguros de ingesta (UL) para la población general, que se aplican a exposiciones a largo plazo (esencialmente durante toda la vida). Por lo tanto, se evaluaron consideraciones adicionales, las cuales se discutirán a continuación.

Exceso de vitamina D y niveles de calcio en suero

El informe de 1997 del Instituto de Medicina (IOM) sobre las ingestas dietéticas de referencia (DRIs) para la vitamina D utilizó el efecto de la ingesta de vitamina D en los niveles de calcio sérico en humanos como base para establecer los límites superiores seguros de ingesta (UL) para esta vitamina (IOM, 1997). Se tomaron en cuenta los estudios de Johnson et al. (1980) y, especialmente, el de Narang et al. (1984). En el estudio

de Narang et al. (1984), se midieron los niveles de calcio en suero en humanos (con y sin tuberculosis) en función de dosis diarias de vitamina D de 400, 800, 1,200, 2,400 y 3,800 UI durante un período de 3 meses. El estudio incluyó a treinta hombres y mujeres sanos, con edades entre 21 y 60 años y sin tuberculosis.

Se reportó hipercalcemia en el 63 por ciento de los pacientes con tuberculosis activa que recibieron suplementación de vitamina D, lo cual es compatible con el efecto conocido de las enfermedades granulomatosas en la activación de la 1α-hidroxilasa. En los 30 sujetos considerados normales, se observaron incrementos estadísticamente significativos en los niveles de calcio sérico con dosis de vitamina D de 2,400 y 3,800 UI/día; sin embargo, solo con la dosis de 3,800 UI/día los niveles de calcio en suero superaron los límites superiores de lo normal (10.5 mg/dL). Además, solo había cinco sujetos en el grupo de la dosis más alta, no se informó sobre la duración del efecto, y la heterogeneidad dentro de ese subgrupo se reflejó en un gran error estándar.

Aunque el incremento en los niveles de calcio sérico es motivo de preocupación, el estudio realizado por Narang et al. (1984) probablemente es demasiado pequeño para dar conclusiones definitivas más allá del riesgo potencial de hipercalcemia durante la suplementación con vitamina D en pacientes con tuberculosis. Recientemente, Aloia et al. (2008) llevaron a cabo un estudio de 6 meses sobre la respuesta a diferentes dosis, con 138 adultos blancos y afroamericanos, para determinar la ingesta de vitamina D_3 necesaria para alcanzar un nivel plasmático de 25(OH)D óptimo. Las dosis de vitamina D variaron, alcanzando promedios de 3,915 ± 840 UI/día para los afroamericanos y 3,040 ± 1,136 UI/día para los blancos. Ningún paciente presentó niveles de calcio sérico superiores a 2.65 mmol/L (o 10.6 mg/dL).

Exceso de vitamina D y medidas en recién nacidos y lactantes

Jeans y Stearns (1938) encontraron un crecimiento lineal retardado en 35 lactantes de hasta 45 semanas de edad que recibieron dosis diarias de 1,800 a 4,500 UI de vitamina D como suplementos (sin considerar la exposición solar), durante un mínimo de 6 meses, en comparación con lactantes que recibieron dosis suplementarias de 340 UI/día o menos. Fomon et al. (1966), en un estudio similar, investigaron los efectos de la vitamina D en el crecimiento lineal de lactantes (n = 13) que ingirieron de 1,380 a 2,170 UI/día (media = 1,775 UI/día) de vitamina D a partir de fórmulas de leche evaporada fortificada como única fuente de vitamina D, en comparación con lactantes que recibieron de 350 a 550 UI/día (n = 11) de otro tipo de fórmula. No se observó ningún efecto en los lactantes que fueron incluidos en el estudio desde los primeros 9 días después del nacimiento hasta los 6 meses de edad. No han surgido datos más recientes que aclaren mejor la relación entre la vitamina D y el crecimiento lineal retardado en lactantes en los últimos años.

Los reportes en Gran Bretaña en la década de 1950, cuando los alimentos estaban siendo fortificados en gran medida con vitamina D, señalaron un número inusualmente alto de casos de "hipercalcemia idiopática" (Asociación Británica de Pediatría, 1956). Considerando la cantidad de alimentos fortificados en ese período, la Asociación Británica de Pediatría (1956) estimó que un lactante que consumía una dieta habitual compuesta de leche (1.5 pintas/850 ml), cereales (1 onza) y aceite de hígado de bacalao (1 cucharadita) podría ingerir aproximadamente 4,000 UI de vitamina D por día. El brote

de hipercalcemia idiopática que se observó se atribuyó a la suplementación con vitamina D, aunque la causa no puede determinarse con certeza. Los datos de la encuesta aparentemente revelaron una disminución significativa en la hipercalcemia en lactantes, pasando de 7.2 casos por mes en una encuesta realizada entre 1953 y 1955, a 3.0 casos por mes en una encuesta de 1960 a 1961 (Asociación Británica de Pediatría, 1956, 1964). Este cambio ocurrió coincidiendo con la introducción de nuevas directrices para la fortificación de productos alimenticios con vitamina D. Además, los datos de la Asociación Británica de Pediatría (1956) y Bransby et al. (1964) sugirieron que la ingesta total estimada de vitamina D en lactantes en el percentil 75 disminuyó de 4,000 UI/día a un rango de 724 a 1,343 UI/día entre las dos encuestas.

Otros efectos adversos del exceso de vitamina D: mortalidad, enfermedades crónicas, caídas y fracturas

El comité revisó la evidencia proveniente de estudios observacionales y asociativos, así como un número limitado de ensayos clínicos, relacionados con la ingesta de vitamina D y una amplia gama de resultados de salud, que incluye desde el cáncer de mama hasta las caídas y fracturas. El objetivo no fue establecer una conclusión definitiva que ciertos niveles de ingesta causen daño, sino evaluar si los datos recientes eran lo suficientemente convincentes como para justificar la precaución en relación con las ingestas de vitamina D y las concentraciones séricas de 25(OH)D, que pueden ser inferiores a las asociadas con la toxicidad aguda más conocida, pero que aún pueden estar relacionadas con efectos adversos que pueden ocurrir como resultado de la ingesta crónica. Los posibles efectos adversos se consideran en orden alfabético.

Mortalidad por todas las causas

Los datos sobre mortalidad por todas las causas, derivados del análisis de encuestas nacionales y estudios observacionales, sugieren efectos adversos a niveles séricos de 25(OH)D mucho más bajos que aquellos asociados con la toxicidad demostrada por la hipervitaminosis D. El análisis de AHRQ-Tufts identificó cuatro estudios de cohorte (Sambrook et al., 2004, 2006; Visser et al., 2006; Jia et al., 2007; Melamed et al., 2008) que se centraron en la relación entre el nivel de 25(OH)D sérico y la mortalidad por todas las causas. En general, estos estudios, como era de esperar, indicaron que niveles bajos de 25(OH)D sérico, similares a los estados de deficiencia (< 30 nmol/L), están asociados con un mayor riesgo de mortalidad. Además, a medida que los niveles de 25(OH)D sérico aumentan (hasta cierto límite) la mortalidad disminuye. Sin embargo, algunos, aunque no todos, los estudios han observado una preocupante relación en forma de U (o, más apropiadamente, en forma de J invertida). Por ejemplo, Jia et al. (2007) observaron una tendencia estadísticamente significativa entre el aumento de los niveles séricos de 25(OH)D y una disminución en los odds ratios para la mortalidad por todas las causas, mortalidad ($p = 0.03$); sin embargo, se observó una relación en forma de U o de J invertida entre el nivel sérico de 25(OH)D y la mortalidad, con la mortalidad más baja en niveles séricos de 25(OH)D por debajo de 50 nmol/L (**Figura 6-1**).

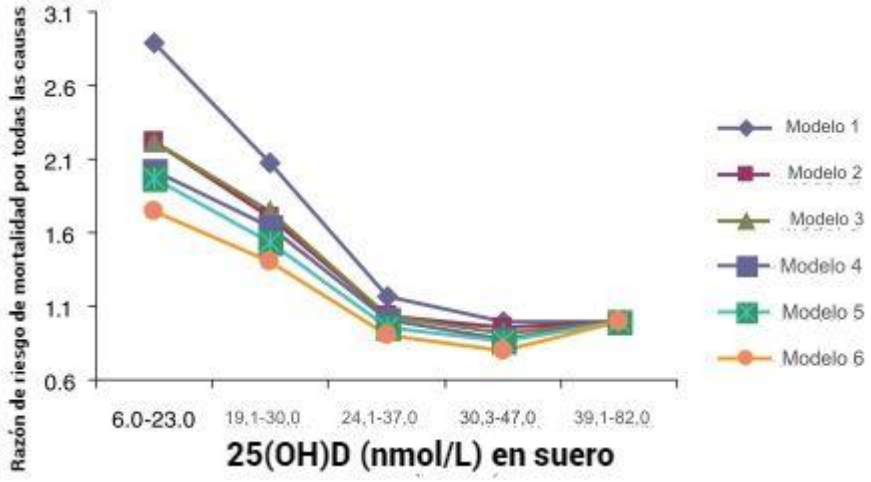

FIGURA 6-1 Razones de riesgo de mortalidad según el nivel basal de 25(OH)D en suero (los sujetos con niveles de 25(OH)D en suero de 39.1 a 82.0 nmol/L son la categoría de referencia)

NOTA: El modelo 1 está ajustado por edad y género. El modelo 2 incluye los ajustes del modelo 1, además del uso de cinco o más tipos de medicamentos y la autopercepción del estado de salud. El modelo 3 se ajusta según el modelo 2 e incluye tener problemas cardíacos y/o diabetes al inicio del estudio. El modelo 4 se ajusta según el modelo 3 y considera la exposición al sol (es decir, la temporada en que se tomó la muestra de sangre, tomar el sol y la actividad física al aire libre). El modelo 5 se ajusta según el modelo 3 y el uso de un suplemento que contenga vitamina D. Finalmente, el modelo 6 se ajusta según el modelo 3 y las variables incluidas en los modelos 4 y 5.
FUENTE: Jia et al. (2007)

Visser et al. (2006) reportaron un patrón similar, donde se asoció una menor mortalidad con niveles superiores a los de deficiencia, pero se observó un aumento de la mortalidad en los niveles más altos de 25(OH)D en sangre (**Figura 6-2**). Melamed et al. (2008), utilizando datos de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III), también sugirieron una curva de riesgo en forma de U o de J invertida, con un incremento del riesgo alrededor de 75 nmol/L (**Figura 6-3**). Los patrones similares que aparecen en estos estudios son preocupantes e indican al menos una curva en forma de J invertida, o exactamente una curva en forma de U, en relación con los niveles séricos de 25(OH)D y la mortalidad por todas las causas. Cabe destacar que Sambrook et al. (2004, 2006) no encontraron ninguna relación entre la mortalidad y el análisis logarítmico de los niveles séricos de 25(OH)D en una muestra (n = 842) de personas mayores vulnerables que viven en instituciones de cuidado, la mayoría de las cuales tenía más de 80 años.

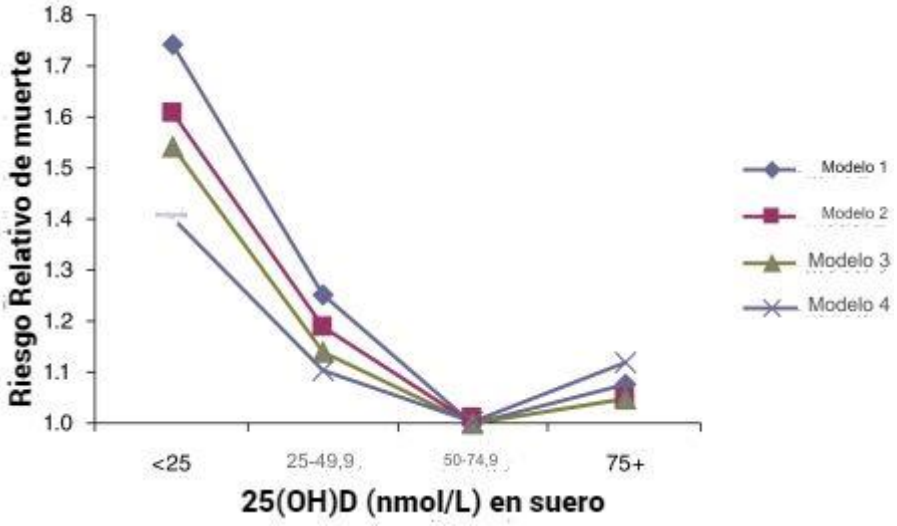

FIGURA 6-2 Riesgo de mortalidad en personas mayores según el nivel basal de 25(OH)D en el Estudio Longitudinal de Envejecimiento (los sujetos con niveles de 25(OH)D en suero de 50.0–74.9 nmol/L son la categoría de referencia).

NOTA: El modelo 1 se ajusta por género, edad y nivel educativo; el modelo 2 se ajusta por el modelo 1 y además por enfermedades crónicas, concentración de creatinina en suero, estado cognitivo y síntomas depresivos; el modelo 3 se ajusta por el modelo 2 y también por variables de estilo de vida que incluyen el índice de masa corporal, tabaquismo, el consumo de alcohol y la actividad física; el modelo 4 se ajusta por el modelo 3 y por indicadores de vulnerabilidad/fragilidad: capacidad de movilidad, baja concentración de albúmina en suero y baja concentración de colesterol total en suero.
FUENTE: Visser et al. (2006).

Además, el comité identificó otro estudio de cohortes no incluido en el informe de AHRQ-Tufts (Semba et al., 2009), que no observó una relación en forma de U; sin embargo, la categoría de mayor exposición en esta cohorte italiana fue de aproximadamente 64 nmol/L. Adicionalmente, un análisis preliminar de los datos de NHANES III, centrado en individuos no hispanos de raza negra y con seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2006, también mostró una relación en forma de U, aunque se observó un aumento de riesgo a una concentración sérica de 25(OH)D de aproximadamente 60 nmol/L.

En relación con la evidencia de ensayos de suplementación con vitamina D, AHRQ-Tufts calculó un riesgo relativo (RR) global para la mortalidad por todas las causas de 0.97 (IC del 95%: 0.92–1.02), sin evidencia de heterogeneidad entre los estudios. Las dosis analizadas incluyeron 400 y 880 UI de vitamina D suplementaria por día, y un ensayo que administró un suplemento de 100,000 UI cada 3 meses, lo que equivale a aproximadamente 1,100 UI diarias.

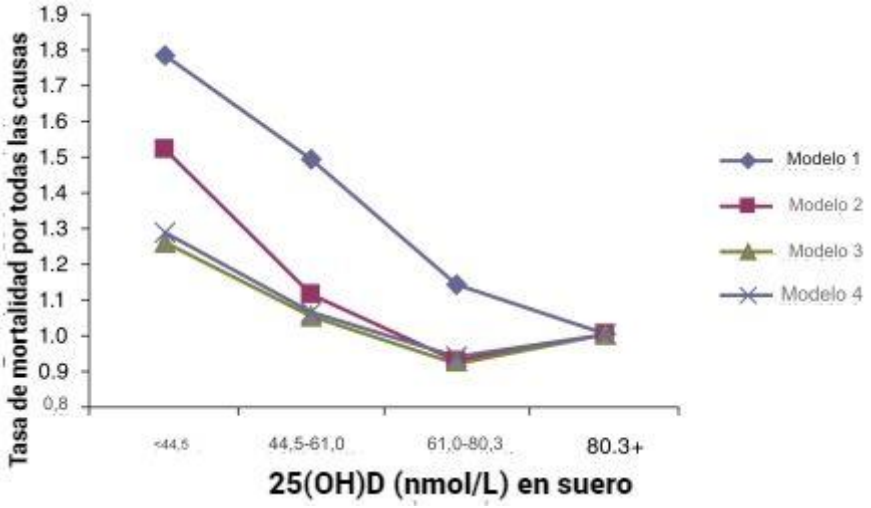

FIGURA 6-3 Razones de tasas de mortalidad por todas las causas según el nivel de 25(OH)D sérico en NHANES III (los sujetos con niveles de 25(OH)D sérico superiores a 80.3 nmol/L son la categoría de referencia).

NOTA: El modelo 1 no está ajustado; el modelo 2 está ajustado por edad, genero, raza y estación; el modelo 3 está ajustado por edad, genero, raza, estación, hipertensión, antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes, tabaquismo, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, colesterol total, uso de medicamentos para el colesterol, categorías de tasa de filtración glomerular estimada, albúmina sérica, log (razón albúmina-creatinina), log (proteína C-reactiva), índice de masa corporal, nivel de actividad física, suplementación con vitamina D y bajo nivel socioeconómico; el modelo 3 también está ajustado por edad, genero, raza, estación, consumo de cigarrillos, índice de masa corporal, log (proteína C-reactiva), albúmina sérica, nivel de actividad física, suplementación con vitamina D y bajo nivel socioeconómico.
FUENTE: Melamed et al. (2008).

Dado que los ensayos no evaluaron dosis particularmente altas y los estudios observacionales pueden estar sujetos a confusión, no se puede interpretar de manera concluyente si esta relación en forma de U es real o causal. Sin embargo, los datos sugieren claramente una curva de riesgo en forma de U o de J invertida entre el nivel de 25(OH)D sérico y la mortalidad por todas las causas; se observa un incremento en el riesgo en umbrales que varían entre 75 y 120 nmol/L para la población blanca, con niveles más bajos para la población negra.

Cáncer

Cáncer de mama. Un estudio del ensayo WHI, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Chlebowski et al., 2008), indicó que, en general, la suplementación diaria con 1,000 mg de calcio elemental combinada con 400 UI de vitamina D_3 no tuvo un efecto significativo en la incidencia de cáncer de mama. Sin embargo, un análisis estratificado mostró un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que ya consumían 600 UI de vitamina D por día al inicio, a las que se les añadió un suplemento de 400 UI/día (P interacción = 0.003). Las mediciones de 25(OH)D sérico se analizaron por quintiles, siendo el quintil más alto de 67.6 nmol/L o más.

Cáncer de páncreas. Algunos, pero no todos, los estudios observacionales sugieren que niveles más altos de 25(OH)D sérico están asociados con un mayor riesgo de cáncer de páncreas. Comenzando con estudios con resultados contradictorios, Skinner et al. (2006) examinaron dos grandes cohortes (HPFS y NHS) para investigar las asociaciones entre la incidencia de cáncer de páncreas y la ingesta de vitamina D a partir de la dieta y suplementos. Otro estudio de la cohorte HPFS analizó las relaciones entre el nivel de 25(OH)D sérico y la tasa de mortalidad por cáncer o la incidencia de cáncer digestivo (incluido el cáncer de páncreas) (Giovannucci et al., 2006b). Ambos estudios encontraron un riesgo reducido de incidencia de cáncer de páncreas: en un caso asociado con una mayor ingesta de vitamina D (≥ 600 UI/día) (Skinner et al., 2006) y en el otro basado en un nivel de 25(OH)D sérico estimado (como lo describen los autores), para el cual se calculó el riesgo relativo (RR) para incrementos de 25 nmol/L en el nivel de 25(OH)D sérico (Giovannucci et al., 2006b).

Por el contrario, un estudio inicial de Stolzenberg-Solomon et al. (2006), que empleó un protocolo de caso-control anidado para evaluar las asociaciones entre el estado de vitamina D y la incidencia de cáncer de páncreas en sujetos del Estudio ATBC, encontró una asociación positiva entre niveles elevados de 25(OH)D sérico (quintil más alto a 83.2 nmol/L) y el riesgo de cáncer de páncreas. Sin embargo, en un análisis posterior de caso-control anidado de una cohorte del Estudio de Detección de Cáncer de Próstata, Pulmón, Colorrectal y Ovárico (PLCO), los mismos investigadores no observaron una asociación entre niveles elevados de 25(OH)D sérico y un aumento en el riesgo de cáncer de páncreas (Stolzenberg-Solomon, 2009). La discrepancia entre los resultados de ambos estudios puede atribuirse a diferencias en las características de las poblaciones estudiadas, incluyendo la latitud geográfica, el historial de tabaquismo positivo y el género (masculino) en el Estudio ATBC, en comparación con una población mixta de género en EE. UU. que se controló por historial de tabaquismo en el Ensayo de Detección de Cáncer PLCO.

Para tratar las diferencias en los resultados de estudios de cohortes grandes individuales, Stolzenberg-Solomon et al. (2010) realizaron un análisis de caso-control anidado agrupado de participantes de varias cohortes (el Estudio ATBC, CLUE, la Cohorte II de Nutrición del Estudio de Prevención del Cáncer, el Estudio de Salud de Mujeres de la Universidad de Nueva York, el Ensayo de Detección de Cáncer PLCO y los Estudios de Salud de Mujeres y Hombres de Shanghái) con el objetivo de determinar las asociaciones entre los niveles séricos de 25(OH)D antes del diagnóstico y el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. Este análisis agrupado a gran escala (n = 2,285) encontró un aumento estadísticamente significativo del riesgo de cáncer de páncreas, con un riesgo duplicado en los participantes que presentaban niveles séricos de 25(OH)D de 100 nmol/L o más, en comparación con aquellos con niveles entre 50 y 75 nmol/L. Además, hubo una mayor asociación en individuos de raza blanca, en participantes ubicados en latitudes del norte (por encima de 35°N) y en aquellos cuya sangre fue recolectada durante los meses de verano. Por lo tanto, un análisis combinado de grandes estudios de cohortes sugiere una relación entre el aumento del riesgo de cáncer de páncreas y niveles séricos de 25(OH)D superiores a 100 nmol/L, una asociación que no fue consistente en los análisis de cohortes grandes individuales.

Cáncer de próstata. En relación con el cáncer de próstata, Tuohimaa et al. (2004) encontraron un aumento en el riesgo de esta enfermedad en pacientes con niveles séricos de 25(OH)D superiores a 80 nmol/L. El estudio incluyó a 67 hombres, principalmente de Noruega. Aunque otro estudio de Finlandia (Tuohimaa et al., 2004) también identificó una asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D y el cáncer de próstata en niveles superiores a 80 nmol/L, un estudio posterior realizado por Faupel-Badger et al. (2007), también en Finlandia, no encontró tal relación.

Riesgo cardiovascular

Aunque Linden (1974) observó que los pacientes con infarto de miocardio en Noruega tenían más probabilidades que el grupo de control de haber consumido vitamina D en exceso (más de 1,200 IU/día), dos estudios posteriores (Schmidt-Gayk et al., 1977; Vik et al., 1979) no lograron confirmar estos hallazgos. Melamed et al. (2008) analizaron datos de 3,439 individuos en las encuestas NHANES 2001 a 2004 para determinar la relación entre el nivel de 25(OH)D sérico y la enfermedad arterial periférica (definida como un índice tobillo-brazo < 0.9). Los investigadores encontraron que había un menor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular (CVD) en hombres y mujeres con niveles de 75 a 122 nmol/L, pero un mayor riesgo de mortalidad por CVD en mujeres con niveles superiores a 125 nmol/L. Recientemente, Ginde et al. (2009), en un análisis de cohorte prospectivo de datos de NHANES III (1988 a 1994) sobre niveles de 25(OH)D sérico en adultos de 65 años o más (n = 3,408) durante un seguimiento medio de 7.3 años, examinaron la mortalidad por CVD. El análisis de datos totalmente ajustados indicó una relación inversa entre la mortalidad por CVD y el nivel basal de 25(OH)D sérico de 50.0 a 74.9 nmol/L. El riesgo comenzó a aumentar a aproximadamente 75 nmol/L y luego disminuyó después de 100 nmol/L.

Los análisis del Estudio de Descendientes de Framingham (Wang et al., 2008), que siguió a 1,739 participantes (edad media de 59 años) durante un seguimiento promedio de 5.4 años, encontraron una relación significativa entre los bajos niveles de 25(OH)D sérico y el riesgo de eventos cardiovasculares incidentes. Durante este período, 120 individuos desarrollaron su primer evento cardiovascular; la deficiencia de vitamina D, definida en el estudio como un nivel de 25(OH)D sérico < 37.5 nmol/L, se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, al examinar más de cerca a los individuos con los niveles más altos de 25(OH)D sérico, no se observa una disminución adicional del riesgo con niveles superiores a 75 nmol/L. Además, la relación dosis-respuesta podría ser en forma de U o en forma de J invertida, indicando un aumento del riesgo tanto a niveles bajos como a niveles elevados de 25(OH)D sérico (es decir, > 75 nmol/L).

Fiscella y Franks (2010) llevaron a cabo un análisis de cohorte retrospectivo utilizando datos del NHANES III. Examinaron los niveles séricos de 25(OH)D y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (CVD) en participantes de 18 años o más (n = 15,363). El análisis de datos completamente ajustados reveló un perfil de riesgo en forma de U para la mortalidad por CVD, como se ha informado en otros estudios. Sin considerar el estado de la vitamina D, después de ajustar por edad, género, estación y región, se encontró que los negros no hispanos tenían una mortalidad cardiovascular un 38% más alta que los

blancos. Ajustar por niveles bajos de 25(OH)D sérico redujo la diferencia racial en el riesgo en aproximadamente un 60% (reduciéndola al 23%). Al incluir tanto el bajo nivel de 25(OH)D sérico como el nivel de pobreza, la diferencia racial en el riesgo se redujo a 1.0, lo que sugiere que el bajo nivel de 25(OH)D sérico y la pobreza indican gran parte de la disparidad racial en la mortalidad cardiovascular entre negros y blancos. Sin embargo, es importante reconocer que el bajo nivel de 25(OH)D sérico puede ser un indicador de otros factores como la obesidad y la inactividad física. Además, un estudio transversal realizado por Freedman et al. (2010) encontró una asociación positiva entre el nivel de 25(OH)D sérico y la presencia de placa aterosclerótica calcificada en la aorta y las arterias carótidas de afroamericanos.

Caídas y Fracturas

En un ensayo reciente con 2,256 mujeres de 70 años o más que vivían en la comunidad en Australia y presentaban un alto riesgo de fractura, las mujeres fueron tratadas con 500,000 UI de vitamina D anualmente durante 3 a 5 años (Sanders et al., 2010). Sanders et al. (2010) informaron que "… las participantes que recibieron una dosis alta de colecalciferol oral anualmente experimentaron un 15% más de caídas y un 26% más de fracturas que el grupo placebo. Las mujeres no solo experimentaron fracturas adicionales tras caídas más frecuentes, sino que también sufrieron más fracturas que no estaban asociadas a una caída. Un análisis post hoc encontró que la mayor probabilidad de caídas en el grupo de vitamina D se intensificó en el período de 3 meses inmediatamente posterior a la dosis anual, y se observó una tendencia temporal similar para las fracturas. Un aumento en el riesgo (aunque no significativo debido a los números más pequeños) de caídas y fracturas en el grupo de vitamina D fue evidente cada año de la intervención. Los resultados fueron similares después de ajustar por la ingesta de calcio basal…".

La administración de una dosis única grande, que no es fisiológica, no puede extrapolarse fácilmente a situaciones en las que se administran dosis diarias más pequeñas. Sin embargo, considerando varios estudios en la literatura (por ejemplo, Trivedi et al., 2003) donde se han administrado grandes dosis en bolo sin efectos adversos aparentes, los resultados del estudio de Sanders et al. (2010) fueron inesperados, pero no pueden ser descartados fácilmente. Este estudio destaca del resto porque el efecto adverso se demostró como resultado de la intervención (realizada principalmente por motivos de seguridad) y también a través de una medida de interés, que fue la concentración sérica de 25(OH)D. La concentración media de 25(OH)D en suero un mes después de la dosis para los participantes del estudio fue de 120 nmol/L. A los 3 meses, el valor medio fue de aproximadamente 90 nmol/L. Otro estudio (Smith et al., 2007) también informó un aumento en las fracturas asociadas con el tratamiento con vitamina D. Los participantes tenían 75 años o más (4,354 hombres y 5,086 mujeres) y recibieron una inyección anual de 300,000 UI de ergocalciferol o un placebo. En los hombres, el tratamiento no tuvo efecto sobre las fracturas. Sin embargo, las mujeres tratadas con vitamina D presentaron un mayor riesgo de fracturas clasificadas como no vertebrales (HR = 1.21), de cadera/fémur (HR = 1.80) y de cadera/fémur/muñeca/antebrazo (HR = 1.59). No se observó efecto sobre las caídas; sin embargo, las caídas fueron un resultado secundario y la recopilación de datos se basó en

el recuerdo retrospectivo de los pacientes a los 6 meses. Los niveles de 25(OH)D en suero al inicio y los cambios en los niveles de 25(OH)D en suero fueron muy similares a los resultados de Sanders et al. (2010). Otra característica común fue que no se administraron suplementos de calcio a los pacientes durante el estudio.

Un estudio reciente realizado por Cauley et al. (2009) indicó que, a diferencia de las mujeres blancas y nativas americanas, las mujeres negras y posiblemente las mujeres asiáticas parecían tener un mayor riesgo de fracturas cuando presentan niveles elevados de 25(OH)D en suero (≥ 75 nmol/L).

Conclusión

A pesar de las limitaciones de la evidencia, existe una notable coherencia entre diferentes indicadores de salud (mortalidad por todas las causas, algunos tipos de cáncer, riesgo de enfermedades cardiovasculares, fracturas y caídas) en cuanto a los resultados adversos asociados con niveles de 25(OH)D en suero que oscilan entre aproximadamente 75 y 120 nmol/L. De hecho, se observa una curva en forma de U, o posiblemente una curva en forma de J invertida, para el riesgo, con efectos adversos reportados en ambos extremos del rango de concentración de 25(OH)D en suero. Es importante destacar que los datos sobre la ingesta de vitamina D asociada a estos niveles son limitados, lo que sugiere la necesidad de más investigación.

El comité evaluó si era razonable utilizar estos hallazgos como base para ajustar los datos sobre la toxicidad de la vitamina D, considerando las críticas recientes sobre la interpretación de las curvas de respuesta en forma de U de 25(OH)D en suero para determinar los niveles de vitamina D que podrían causar efectos adversos. Aunque estos datos son preliminares y requieren más estudios para confirmar sus resultados, no se consideran erróneos ni son contradictorios con la literatura existente. En ausencia de evidencia que demuestre beneficios a niveles de 25(OH)D en suero superiores a los recomendados, un enfoque terapéutico de manera cautelosa es justificado y apropiado para establecer el límite superior seguro (UL) de vitamina D. En la opinión del comité, no es necesario que se establezca una relación causal definitiva entre la ingesta de vitamina D y los eventos adversos para justificar un enfoque cauteloso que es más probable que garantice la seguridad de los pacientes. En ausencia de evidencia que demuestre beneficios de una ingesta más alta de vitamina D o de niveles más altos de 25(OH)D en suero, es razonable considerar los indicadores que sugieren una posible asociación entre la ingesta de vitamina D y eventos adversos. Centrarse exclusivamente en la toxicidad aguda de la vitamina D para establecer un límite superior seguro (UL) e ignorar los hallazgos recientes relacionados con otros eventos adversos no es beneficioso para la salud de la población en general, ya que puede subestimar el riesgo de efectos secundarios a largo plazo y no considerar la complejidad de la relación entre la vitamina D y la salud humana.

Selección de Indicadores para el Límite Superior Seguro (UL): Vitamina D (No causa efectos colaterales)

El conjunto de datos más adecuado y disponible para establecer un Límite Superior Seguro (UL) para la vitamina D está vinculado a la aparición de la hipercalcemia y la toxicidad relacionada a ella. Este indicador se utiliza como base para el UL en todos los grupos etarios, excepto en lactantes, con la condición de que, aunque sirve como punto de partida, está sujeto a ajustes por factores de incertidumbre. Este ajuste se basa en: (1) la meta de proteger la salud de la población general, lo que implica que evitar la hipervitaminosis D es deseable, pero no necesariamente suficiente; y (2) los datos emergentes sobre otros efectos adversos a niveles de ingesta inferiores a los asociados con toxicidad aguda y a concentraciones séricas de 25(OH)D previamente consideradas en el extremo superior de los valores fisiológicos. En conjunto, la evidencia sugiere que es prudente proceder con cautela al asumir que niveles más altos de ingesta de vitamina D, por debajo de los que se espera que causen hipervitaminosis D, son inofensivos, especialmente en ausencia de datos que demuestren beneficios a tales niveles de ingesta. En el caso de los lactantes, las medidas de referencia de hace varios años relacionadas con el crecimiento lineal retardado se utilizan como indicador para el UL.

Los datos disponibles no lograron proporcionar un BI ni permitir la estimación de una relación dosis-respuesta. La base para los Límites Superiores Seguros (UL) se fundamenta en un NOAEL, que se describirá más adelante para grupos específicos en distintas etapas de la vida.

LIMITES SUPERIORES SEGUROS DE VITAMINA D: EVALUACIÓN DE LA INGESTA Y RESPUESTA, Y ESPECIFICACIÓN DE LOS LIMITES SUPERIORES SEGUROS

Los Límites Superiores Seguros (UL) establecidos para la vitamina D se detallan en la **Tabla 6-4**, organizados por grupo de etapa de vida. Se inicia con la descripción de los UL para lactantes. Posteriormente, se trata el UL para adultos, en lugar de para niños y adolescentes, ya que el UL para adultos se utiliza para extrapolar o ajustar el valor de UL correspondiente a niños y adolescentes. Finalmente, se presenta una revisión sobre los UL durante el embarazo y la lactancia.

Límite Superior Seguro (UL) para lactantes de 0 a 12 meses de edad (No causa efectos colaterales)

Lactantes de 0 a 6 meses de edad	
	UL 1.000 UI (25 µg)/día de vitamina D
Lactantes de 6 a 12 meses de edad	
	UL 1.500 UI (38 µg)/día de vitamina D

TABLA 6-4 Límite Superior Seguro de Ingesta de Vitamina D (UL) según la Etapa de Vida (No causa efectos colaterales)

Grupo de etapas de la vida	UL
Lactantes	
0 a 6 meses	1.000 UI (25 µg)
6 a 12 meses	1.500 UI (38 µg)
Niños	
1–3 años	2.500 UI (63 µg)
4–8 años	3.000 UI (75 µg)
Hombres	
9–13 años	4.000 UI (100 µg)
14–18 años	4.000 UI (100 µg)
19–30 años	4.000 UI (100 µg)
31–50 años	4.000 UI (100 µg)
51–70 años	4.000 UI (100 µg)
> 70 años	4.000 UI (100 µg)
Mujeres	
9–13 años	4.000 UI (100 µg)
14–18 años	4.000 UI (100 µg)
19–30 años	4.000 UI (100 µg)
31–50 años	4.000 UI (100 µg)
51–70 años	4.000 UI (100 µg)
> 70 años	4.000 UI (100 µg)
Embarazo	
14–18 años	4.000 UI (100 µg)
19–30 años	4.000 UI (100 µg)
31–50 años	4.000 UI (100 µg)
Lactancia	
14–18 años	4.000 UI (100 µg)
19–30 años	4.000 UI (100 µg)
31–50 años	4.000 UI (100 µg)

NOTA: UI = Unidad internacional.

El estudio de Fomon et al. (1966) constituye el punto de partida para estos grupos de etapas de vida, al igual que en el informe del IOM de 1997 (IOM, 1997). Debido al pequeño tamaño de la muestra utilizada en el estudio, el NOAEL para lactantes se establece en función de la ingesta media reportada, en lugar de en el extremo superior del rango. El NOAEL se redondeó a 1,800 UI/día a partir de 1,775 UI/día. Los datos de la Asociación Británica de Pediatría (1956) y los datos aportados por Bransby et al. (1964) sugirieron que la hipercalcemia podría presentarse con ingestas de 4,000 UI/día, sin embargo esta parecía disminuir con ingestas entre 700 y 1,300 UI/día, lo que respalda el NOAEL de 1,800 UI/día como un valor adecuado. Sin embargo, existen limitaciones e incertidumbre en torno a esta estimación, y no se han reportado nuevos datos sobre la ingesta de vitamina D y la hipercalcemia en lactantes. Stearns (1968) señaló que Fomon et al. (1966) no realizaron un seguimiento suficiente de los lactantes, ya que las diferencias más significativas en el estudio de Jeans y Stearns (1938) se observaron después de los 6 meses. Además, un informe de 1959 (Graham, 1959) indicó que un nivel de calcio sérico obtenido de un estudio en Glasgow de lactantes con hipercalcemia, con edades de 3 semanas a 11 meses, estaba asociado con una ingesta estimada de vitamina D de 1,320 UI/día. Por lo que, 1,800 UI/día se considera razonable como NOAEL (Nivel de Ingesta sin Efectos Adversos) y proporciona un punto de partida adecuado.

Lactantes de 0 a 6 meses de edad

La prioridad principal es proteger a los lactantes menores, y la ingesta de 1,800 UI/día puede no ser completamente segura para estos lactantes. Dado que el Límite Superior Seguro de Ingesta (UL) se puede considerar razonablemente aplicable a todos los lactantes que no presenten un retraso en el crecimiento que tengan más de 37 semanas de edad gestacional al nacer, y considerando la práctica actual de iniciar la suplementación de vitamina D dentro de los días posteriores al nacimiento (Wagner y Greer, 2008), es indispensable asegurar la ausencia de toxicidad en lactantes que pesen entre 2,500 y 3,000 gramos, quienes cumplen con esta definición. Por lo tanto, al aplicar un factor de incertidumbre de 0.5 y redondear, se obtendría un nivel de 1,000 UI/día, que equivale a aproximadamente 400 UI/kg de peso corporal por día, una dosis que se puede considerar aceptable como un nivel superior de seguridad en función del peso corporal. Este UL es el mismo que el establecido en 1997 (IOM, 1997).

Lactantes de 6 a 12 meses de edad

De acuerdo con los principios generales de toxicología, el comité consideró que la capacidad de un lactante para tratar sustancias en exceso, como la vitamina D, probablemente aumenta con el tamaño corporal, la maduración de los órganos y las necesidades fisiológicas y nutricionales. Por lo tanto, para los lactantes mayores, es razonable establecer un Límite Superior Seguro de Ingesta (UL) más alto que para los lactantes menores, aunque los datos disponibles son insuficientes para realizar una evaluación cuantitativa de riesgos. Además, se reconoce que el punto final es relativamente insensible y no refleja con precisión la relación dosis-respuesta, lo que sugiere que es necesario realizar más estudios para determinar la seguridad y eficacia de la vitamina D en lactantes. El UL para lactantes de 6 a 12 meses se incrementa en 500 UI/día en comparación con el establecido para los lactantes de 0 a 6 meses, alcanzando un valor de 1,500 UI/día. Esto refleja un enfoque más cauteloso que el que se adoptaría si el UL se duplicara y es coherente con el objetivo de proteger la salud de la población en general. Este UL es ligeramente superior al establecido para la vitamina D en este grupo de edad en 1997, pero es concordante con los principios toxicológicos que sugieren que los lactantes mayores probablemente tienen una mayor tolerancia que los menores (IOM, 1997).

Límite Superior Seguro (UL) para Adultos de 19 Años o Más (No causa efectos colaterales)

Adultos de 19 a 30 años de edad **Adultos de 31 a 50 años de edad** **Adultos de 51 a 70 años de edad** **Adultos >70 años de edad**	UL 4.000 UI (100 µg)/día de vitamina D

El indicador de hipercalcemia es el punto de partida para establecer el Límite Superior Seguro de Ingesta (UL) de vitamina D en adultos. Esta condición se considera un resultado adverso extremo y podría ser adecuado considerar otros indicadores, como la hipercalciuria. Sin embargo, la interpretación de estas medidas como predictor de resultados adversos no está clara. Por lo tanto, la mejor opción disponible como

indicador es la hipercalcemia, que se define como un nivel de calcio en sangre superior a 2,75 mmol/L. En este caso, un valor de ingesta de 10,000 IU/día refleja un NOAEL (Nivel de Efecto Adverso No Observado), que se ajusta inicialmente por incertidumbre para establecer un UL de 4,000 IU/día, como se describe a continuación.

Inicialmente, es importante señalar que la evidencia sobre los niveles de 25(OH)D en suero asociados con efectos adversos es menos convincente que aquella relacionada con los beneficios, y la literatura disponible muestra una considerable variabilidad. Como se indica en la **Tabla 6-3**, se ha reportado que la toxicidad puede ocurrir en un amplio rango de niveles de 25(OH)D en suero, desde tan bajos como 60 nmol/L (Byrne et al., 1995) hasta valores superiores a 1,500 nmol/L (Rizzoli et al., 1994; Pettifor et al., 1995; Vieth et al., 2002). Sin embargo, la mayoría de los informes de toxicidad disponibles documentan valores de 25(OH)D en suero por encima de 350 nmol/L. Esta variabilidad en los datos sobre toxicidad podría indicar que varios factores atenuantes influyen en la misma, o tal vez refleje la diversidad en los casos reportados. Además, los estudios sobre la exposición máxima al sol (Barger-Lux y Heaney, 2002; Binkley et al., 2007) sugieren que, en estas circunstancias, los niveles de 25(OH)D en suero generalmente se mantienen por debajo de 125 a 150 nmol/L, aunque las poblaciones estudiadas son poco diversas y, en su mayoría, incluyen hombres jóvenes. Los datos que están surgiendo de nuevos estudios sobre la mortalidad por todas las causas, el riesgo de enfermedades crónicas y las caídas indican que pueden presentarse eventos adversos con niveles de 25(OH)D en suero de aproximadamente 75 nmol/L o más (Visser et al., 2006; Ginde et al., 2009), y hasta aproximadamente 125 nmol/L (Melamed et al., 2008). Las variaciones en las mediciones de 25(OH)D en suero, la escasez de datos disponibles y la falta de comprensión sobre la naturaleza de los efectos adversos dificultan llegar a resultados confiables. Basándose en los informes disponibles, el comité consideró que se deben evitar niveles de 25(OH)D en suero superiores a aproximadamente 125 a 150 nmol/L. Esto se fundamenta en la conclusión del Capítulo 5 de que se obtiene un beneficio para la salud ósea en el 97.5 por ciento de la población a 50 nmol/L, y existe un rango de niveles de 25(OH)D en suero entre 50 y 150 nmol/L que aún no ha sido descrito. Para determinar el ajuste al punto de partida de 10,000 UI/día refleja los datos iniciales sobre efectos adversos relacionados con la mortalidad por todas las causas, caídas, fracturas y el riesgo cardiovascular. Estos datos, considerados en su conjunto, sugieren mantener precaución, como se mencionó anteriormente. Específicamente, los estudios indican que niveles séricos de 25(OH)D entre 75 nmol/L y aproximadamente 120 nmol/L están asociados con efectos adversos. Dada la falta de claridad en torno a estos valores, y considerando los niveles séricos alcanzados con la máxima exposición solar, el comité determinó que, con el propósito de establecer el límite superior seguro (UL), se debería tener precaución en niveles superiores aproximadamente entre 125 a 150 nmol/L.

Además, hay datos emergentes sobre las posibles diferencias en la respuesta a eventos adversos en afroamericanos y, posiblemente, en otros grupos de población de piel oscura. El estudio transversal de Freedman et al. (2010) reportó una asociación positiva entre los niveles de 25(OH)D sérico y la presencia de placa aterosclerótica calcificada en la aorta y las arterias carótidas de afroamericanos. Informes preliminares de NHANES sugieren que el riesgo de mortalidad por todas las causas en individuos no hispanos de raza negra, en comparación con los blancos, se presenta a niveles séricos de 25(OH)D más bajos (60 vs. 75 nmol/L). Estos datos son limitados, no necesariamente consisten

con otros hallazgos y podrían darse por factores distintos a los niveles de 25(OH)D en suero, sin embargo son preocupantes. Aunque la evidencia sobre diferencias raciales y étnicas es insuficiente para justificar la asignación de diferentes límites superiores seguros (UL) para distintos grupos raciales o étnicos, lo que puede considerarse como una falta de claridad en los datos.

Con el fin de establecer un ajuste a partir del punto de partida de 10,000 UI/día como NOAEL, se consideraron las limitaciones asociadas a los informes sobre mortalidad por todas las causas y otros resultados relacionados con enfermedades crónicas, así como la posibilidad de que los afroamericanos en la población norteamericana puedan experimentar efectos adversos a concentraciones séricas de 25(OH)D más bajas que las de los blancos. Se tuvo en cuenta el estudio de Heaney et al. (2003), que demostró que las ingestas de vitamina D de 5,000 UI/día alcanzaron niveles séricos de 25(OH)D que oscilan entre 100 y 150 nmol/L, sin superar los 150 nmol/L tras 160 días de administración. La falta de estudios que evalúen la seguridad del mantenimiento a largo plazo de niveles séricos de 25(OH)D en este rango en relación con el riesgo de enfermedades crónicas y la mortalidad por todas las causas hace que la información sobre los aumentos en los niveles séricos sea importante para establecer un límite superior seguro (UL). Debido a las limitaciones relacionadas con los datos y la dependencia de un único informe, el límite superior seguro (UL) se ha establecido un 20% por debajo del nivel señalado por Heaney et al. (Es decir, 5,000 UI), fijándose específicamente en 4,000 UI/día.

Este valor es superior al establecido en 1997 por el anterior comité del Instituto de Medicina (IOM). Sin embargo, un límite superior seguro (UL) de 4,000 UI/día sigue siendo un valor de referencia diseñado para proteger la salud de la población en general, especialmente cuando los datos actuales no demuestran beneficios para ingestas superiores a esta cantidad. Las ingestas en el rango de 4,000 UI/día no demuestran elevar los niveles séricos de 25(OH)D por encima de 125 a 150 nmol/L, una concentración que se encuentra en el extremo superior del rango de niveles de suero asociados con el riesgo mínimo de mortalidad por todas las causas y otros resultados adversos.

Límite superior seguro (UL) para niños y adolescentes de 1 a 18 años (No causa daños colaterales)

Niños de 1 a 3 años de edad	UL 2.500 UI (63 µg)/día de vitamina D
Niños de 4 a 8 años de edad	UL 3.000 UI (75 µg)/día de vitamina D
Niños de 9 a 13 años de edad **Adolescentes de 14 a 18 años de edad**	UL 4.000 UI (100 µg)/día de vitamina D

No se dispone de datos específicos para grupos de edad distintos de adultos e infantes. En 1997, se determinó que las tasas aumentadas de formación ósea en lactantes, niños y adolescentes indicaban que el límite superior seguro (UL) para adultos era apropiado

para estos grupos etarios (IOM, 1997). El comité actual decidió reducir el UL para los niños más pequeños, a 2,500 UI/día para los de 1 a 3 años y a 3,000 UI/día para los de 4 a 8 años, para estar más acorde con los conceptos de tolerancia gradual relacionada con la edad y madurez. Aunque la relación simulada entre la ingesta de vitamina D y el nivel sérico de 25(OH)D descrita en el Capítulo 5 no se ve afectada por la edad, los datos disponibles no incluían niños menores de 6 años. No existe una base cuantitativa para este ajuste, sin embargo el comité adoptó un enfoque cauteloso y seguro, dado el entendimiento biológico actual. Los niños y adolescentes de entre 9 y 18 años tienen UL que son iguales a los de los adultos. Todos los valores de UL para niños son ligeramente superiores a los proporcionados en 1997 (IOM, 1997).

Límite Superior Seguro (UL) para el embarazo y la lactancia (No causa efectos colaterales)

Mujer embarazada o lactante de 14 a 18 años de edad **Mujer embarazada o lactante de 19 a 30 años de edad** **Mujer embarazada o lactante de 31 a 50 años de edad**	UL 4.000 UI (100 µg)/día de vitamina D

Los datos disponibles no proporcionan una base para establecer un límite superior seguro (UL) diferente para mujeres embarazadas y lactantes o adolescentes en comparación con las mujeres que no están embarazadas ni en periodo de lactancia.

REFERENCIAS

- Adams, J. S. and G. Lee. 1997. Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication. Annals of Internal Medicine 127(3): 203-6.
- Aloia, J. F., M. Patel, R. Dimaano, M. Li-Ng, S. A. Talwar, M. Mikhail, S. Pollack and J. K. Yeh. 2008. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. American Journal of Clinical Nutrition 87(6): 1952-8.
- Ames, S. K., B. M. Gorham and S. A. Abrams. 1999. Effects of high compared with low calcium intake on calcium absorption and incorporation of iron by red blood cells in small children. American Journal of Clinical Nutrition 70(1): 44-8.
- Anthoni, S., E. Savilahti, H. Rautelin and K. L. Kolho. 2009. Milk protein IgG and IgA: the association with milk-induced gastrointestinal symptoms in adults. World Journal of Gastroenterology 15(39): 4915-8.
- Asmus, H. G., J. Braun, R. Krause, R. Brunkhorst, H. Holzer, W. Schulz, H. H. Neumayer, P. Raggi and J. Bommer. 2005. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. Nephrology, Dialysis, Transplantation 20(8): 1653-61.
- Bailey, C. S., J. J. Weiner, O. M. Gibby and M. D. Penney. 2008. Excessive calcium ingestion leading to milk-alkali syndrome. Annals of Clinical Biochemistry 45(Pt 5): 527-9.
- Bajwa, G. S., L. M. Morrison and B. H. Ershoff. 1971. Induction of aortic and coronary atheroarteriosclerosis in rats fed a hypervitaminosis D, cholesterol-containing diet. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 138(3): 975-82.
- Barger-Lux, M. J. and R. P. Heaney. 2002. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 87(11): 4952-6.
- Baron, J. A., M. Beach, K. Wallace, M. V. Grau, R. S. Sandler, J. S. Mandel, D. Heber and E. R. Greenberg. 2005. Risk of prostate cancer in a randomized clinical trial of calcium supplementation. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 14(3): 586-9.
- Binkley, N., R. Novotny, D. Krueger, T. Kawahara, Y. G. Daida, G. Lensmeyer, B. W. Hollis and M. K. Drezner. 2007. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 92(6): 2130-5.
- Blank, S., K. S. Scanlon, T. H. Sinks, S. Lett and H. Falk. 1995. An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. American Journal of Public Health 85(5): 656-9.
- Block, G. A., D. M. Spiegel, J. Ehrlich, R. Mehta, J. Lindbergh, A. Dreisbach and P. Raggi. 2005. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. Kidney International 68(4): 1815-24.
- Bolland, M. J., P. A. Barber, R. N. Doughty, B. Mason, A. Horne, R. Ames, G. D. Gamble, A. Grey and I. R. Reid. 2008. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. British Medical Journal 336(7638): 262-6.
- Bolland, M. J., A. Avenell, J. A. Baron, A. Grey, G. S. MacLennan, G. D. Gamble and I. R. Reid. 2010. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. British Medical Journal 341: 3691-9.
- Borghi, L., T. Schianchi, T. Meschi, A. Guerra, F. Allegri, U. Maggiore and A. Novarini. 2002. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. New England Journal of Medicine 346(2): 77-84.
- Brannon, P. M., E. A. Yetley, R. L. Bailey and M. F. Picciano. 2008. Vitamin D and health in the 21st century: an update. Proceedings of a conference held September 2007 in Bethesda, Maryland, USA. American Journal of Clinical Nutrition 88(2): 483S-592S.
- Bransby, E. R., W. T. Berry and D. M. Taylor. 1964. Study of the vitamin-D intakes of infants in 1960. British Medical Journal 1(5399): 1661-3.

- British Paediatric Association. 1956. Hypercalcaemia in infants and vitamin D. British Medical Journal 2(4985): 149.
- British Paediatric Association. 1964. Infantile hypercalcaemia, nutritional rickets, and infantile scurvy in Great Britain. British Medical Journal 1(5399): 1659-61.
- Burnett, C. H., R. R. Commons and et al. 1949. Hypercalcemia without hypercalcuria or hypophosphatemia, calcinosis and renal insufficiency; a syndrome following prolonged intake of milk and alkali. New England Journal of Medicine 240(20): 787-94.
- Byrne, P. M., R. Freaney and M. J. McKenna. 1995. Vitamin D supplementation in the elderly: review of safety and effectiveness of different regimes. Calcified Tissue International 56(6): 518-20.
- Caruso, J. B., R. M. Patel, K. Julka and D. C. Parish. 2007. Health-behavior induced disease: return of the milk-alkali syndrome. Journal of General Internal Medicine 22(7): 1053-5.
- Cauley, J., et al. 2009. Serum 25 hydroxyvitamin (OH)D and fracture risk in multi-ethnic women: The Women's Health Initiative (WHI). Presented at ASBMR 31st Annual Meeting. Denver, CO.
- Chan, J. M., P. Pietinen, M. Virtanen, N. Malila, J. Tangrea, D. Albanes and J. Virtamo. 2000. Diet and prostate cancer risk in a cohort of smokers, with a specific focus on calcium and phosphorus (Finland). Cancer Causes and Control 11(9): 859-67.
- Chan, J. M., M. J. Stampfer, J. Ma, P. H. Gann, J. M. Gaziano and E. L. Giovannucci. 2001. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. American Journal of Clinical Nutrition 74(4): 549-54.
- Chiricone, D., N. G. De Santo and M. Cirillo. 2003. Unusual cases of chronic intoxication by vitamin D. Journal of Nephrology 16(6): 917-21.
- Chlebowski, R. T., K. C. Johnson, C. Kooperberg, M. Pettinger, J. Wactawski-Wende, T. Rohan, J. Rossouw, D. Lane, M. J. O'Sullivan, S. Yasmeen, R. A. Hiatt, J. M. Shikany, M. Vitolins, J. Khandekar and F. A. Hubbell. 2008. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. Journal of the National Cancer Institute 100(22): 1581-91.
- Chung M., E. M. Balk, M. Brendel, S. Ip, J. Lau, J. Lee, A. Lichtenstein, K. Patel, G. Raman, A. Tatsioni, T. Terasawa and T. A. Trikalinos. 2009. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. Evidence Report No. 183. (Prepared by the Tufts Evidence-based Practice Center under Contract No. HHSA 290-2007-10055-I.) AHRQ Publication No. 09-E015. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
- Coe, F. L., J. H. Parks and D. R. Webb. 1992. Stone-forming potential of milk or calcium-fortified orange juice in idiopathic hypercalciuric adults. Kidney International 41(1): 139-42.
- Coresh, J., D. Byrd-Holt, B. C. Astor, J. P. Briggs, P. W. Eggers, D. A. Lacher and T. H. Hostetter. 2005. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. Journal of the American Society of Nephrology 16(1): 180-8.
- Cozzolino, M., D. Brancaccio, M. Gallieni and E. Slatopolsky. 2005. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. Kidney International 68(2): 429-36.
- Cranney A., T. Horsley, S. O'Donnell, H. A. Weiler, L. Puil, D. S. Ooi, S. A. Atkinson, L. M. Ward, D. Moher, D. A. Hanley, M. Fang, F. Yazdi, C. Garritty, M. Sampson, N. Barrowman, A. Tsertsvadze and V. Mamaladze. 2007. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evidence Report/Technology Assessment No. 158. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center (UO-EPC) under Contract No. 290-02-0021.) AHRQ Publication No. 07-E013. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
- Curhan, G. C., W. C. Willett, E. B. Rimm and M. J. Stampfer. 1993. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. New England Journal of Medicine 328(12): 833-8.

- Curhan, G. C., W. C. Willett, F. E. Speizer, D. Speigelman and M. J. Stampfer. 1997. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. Annals of Internal Medicine 126(7): 497-504.
- Curhan, G. C., W. C. Willett, E. L. Knight and M. J. Stampfer. 2004. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. Archives of Internal Medicine 164(8): 885-91.
- Curhan, G. C. 2007. Epidemiology of stone disease. Urologic Clinics of North America 34(3): 287-93.
- Dalton, M. A., J. D. Sargent, G. T. O'Connor, E. M. Olmstead and R. Z. Klein. 1997. Calcium and phosphorus supplementation of iron-fortified infant formula: no effect on iron status of healthy full-term infants. American Journal of Clinical Nutrition 65(4): 921-6.
- Davie, M. W., D. E. Lawson, C. Emberson, J. L. Barnes, G. E. Roberts and N. D. Barnes. 1982. Vitamin D from skin: contribution to vitamin D status compared with oral vitamin D in normal and anticonvulsant-treated subjects. Clinical Science 63(5): 461-72.
- Davies, M. and P. H. Adams. 1978. The continuing risk of vitamin-D intoxication. Lancet 2(8090): 621-3.
- Deluca, H. F. 2009. Vitamin D toxicity. Paper prepared for the Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Washington, DC.
- Dourson, M. L. and J. F. Stara. 1983. Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. Regulatory Toxicology and Pharmacology 3(3): 224-38.
- Faupel-Badger, J. M., L. Diaw, D. Albanes, J. Virtamo, K. Woodson and J. A. Tangrea. 2007. Lack of association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and the subsequent risk of prostate cancer in Finnish men. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 16(12): 2784-6.
- Felsenfeld, A. J. and B. S. Levine. 2006. Milk alkali syndrome and the dynamics of calcium homeostasis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 1(4): 641-54.
- Fiscella, K. and P. Franks. 2010. Vitamin D, race, and cardiovascular mortality: findings from a national US sample. Annals of Family Medicine 8(1): 11-8.
- Fomon, S. J., M. K. Younoszai and L. N. Thomas. 1966. Influence of vitamin D on linear growth of normal full-term infants. Journal of Nutrition 88(3): 345-50.
- Freedman, B. I., L. E. Wagenknecht, K. G. Hairston, D. W. Bowden, J. J. Carr, R. C. Hightower, E. J. Gordon, J. Xu, C. D. Langefeld and J. Divers. 2010. Vitamin D, adiposity, and calcified atherosclerotic plaque in African-Americans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 95(3): 1076.
- Ginde, A. A., R. Scragg, R. S. Schwartz and C. A. Camargo, Jr. 2009. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. Journal of the American Geriatrics Society 57(9): 1595-603.
- Giovannucci, E., E. B. Rimm, A. Wolk, A. Ascherio, M. J. Stampfer, G. A. Colditz and W. C. Willett. 1998. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. Cancer Research 58(3): 442-7.
- Giovannucci, E., Y. Liu, M. J. Stampfer and W. C. Willett. 2006a. A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 15(2): 203-10.
- Giovannucci, E., Y. Liu and W. C. Willett. 2006b. Cancer incidence and mortality and vitamin D in black and white male health professionals. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 15(12): 2467-72.
- Goodman, W. G., J. Goldin, B. D. Kuizon, C. Yoon, B. Gales, D. Sider, Y. Wang, J. Chung, A. Emerick, L. Greaser, R. M. Elashoff and I. B. Salusky. 2000. Coronary-artery

calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. New England Journal of Medicine 342(20): 1478-83.

- Gordon, M. V., L. P. McMahon and P. S. Hamblin. 2005. Life-threatening milk-alkali syndrome resulting from antacid ingestion during pregnancy. Medical Journal of Australia 182(7): 350-1.
- Graham, S. 1959. Idiopathic hypercalcemia. Postgraduate Medicine 25(1): 67-72.
- Grant, W. B. 1999. An ecologic study of dietary links to prostate cancer. Alternative Medicine Review 4(3): 162-9.
- Grant, W. B. 2010. Critique of the U-shaped serum 25-hydroxyvitamin D level-disease response relation. Dermato-Endocrinology 1(6): 289.
- Grubb, M., K. Gaurav and M. Panda. 2009. Milk-alkali syndrome in a middle-aged woman after ingesting large doses of calcium carbonate: a case report. Cases Journal 2: 8198.
- Haddad, J. G. 1980. Competitive protein-binding radioassays for 25-OH-D; clinical applications. In Vitamin D, Volume 2, edited by Norman. New York: Marcel Dekker, Inc. Pp. 587.
- Hardt, L. L. and A. B. Rivers. 1923. Toxic manifestations following the alkaline treatment of peptic ulcer. Archives of Internal Medicine 31(2): 171-80.
- Harmeyer, J. and C. Schlumbohm. 2004. Effects of pharmacological doses of vitamin D3 on mineral balance and profiles of plasma vitamin D3 metabolites in horses. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 89-90(1-5): 595-600.
- Harrington, D. D. and E. H. Page. 1983. Acute vitamin D3 toxicosis in horses: case reports and experimental studies of the comparative toxicity of vitamins D2 and D3. Journal of the American Veterinary Medical Association 182(12): 1358-69.
- Hathcock, J. N., A. Shao, R. Vieth and R. Heaney. 2007. Risk assessment for vitamin D. American Journal of Clinical Nutrition 85(1): 6-18.
- Heaney, R. P., K. M. Davies, T. C. Chen, M. F. Holick and M. J. Barger-Lux. 2003. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. American Journal of Clinical Nutrition 77(1): 204-10.
- Hiatt, R. A., L. G. Dales, G. D. Friedman and E. M. Hunkeler. 1982. Frequency of urolithiasis in a prepaid medical care program. American Journal of Epidemiology 115(2): 255-65.
- Honkanen, R., E. Alhava, M. Parviainen, S. Talasniemi and R. Monkkonen. 1990. The necessity and safety of calcium and vitamin D in the elderly. Journal of the American Geriatrics Society 38(8): 862-6.
- Hruska, K. A., S. Mathew, R. J. Lund, I. Memon and G. Saab. 2009. The pathogenesis of vascular calcification in the chronic kidney disease mineral bone disorder: the links between bone and the vasculature. Seminars in Nephrology 29(2): 156-65.
- Hughes, M. R., D. J. Baylink, W. A. Gonnerman, S. U. Toverud, W. K. Ramp and M. R. Haussler. 1977. Influence of dietary vitamin D3 on the circulating concentration of its active metabolites in the chick and rat. Endocrinology 100(3): 799-806.
- Hunt, R. D., F. G. Garcia and R. J. Walsh. 1972. A comparison of the toxicity of ergocalciferol and cholecalciferol in rhesus monkeys (Macaca mulatta). Journal of Nutrition 102(8): 975-86.
- Ilich-Ernst, J. Z., A. A. McKenna, N. E. Badenhop, A. C. Clairmont, M. B. Andon, R. W. Nahhas, P. Goel and V. Matkovic. 1998. Iron status, menarche, and calcium supplementation in adolescent girls. American Journal of Clinical Nutrition 68(4): 880-7.
- IOM (Institute of Medicine). 1997. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press.
- IOM. 1998. Dietary Reference Intakes: A Risk Assessment Model for Establishing Upper Intake Levels for Nutrients. Washington, DC: National Academy Press.

- IOM. 2008. The Development of DRIs 1994-2004: Lessons Learned and New Challenges: Workshop Summary. Washington, DC: The National Academies Press.
- Irtiza-Ali, A., S. Waldek, E. Lamerton, A. Pennell and P. A. Kalra. 2008. Milk alkali syndrome associated with excessive ingestion of Rennie: case reports. Journal of Renal Care 34(2): 64-7.
- Jackson, R. D., A. Z. LaCroix, M. Gass, R. B. Wallace, J. Robbins, C. E. Lewis, T. Bassford, S. A. Beresford, H. R. Black, P. Blanchette, D. E. Bonds, R. L. Brunner, R. G. Brzyski, B. Caan, J. A. Cauley, R. T. Chlebowski, S. R. Cummings, I. Granek, J. Hays, G. Heiss, S. L. Hendrix, B. V. Howard, J. Hsia, F. A. Hubbell, K. C. Johnson, H. Judd, J. M. Kotchen, L. H. Kuller, R. D. Langer, N. L. Lasser, M. C. Limacher, S. Ludlam, J. E. Manson, K. L. Margolis, J. McGowan, J. K. Ockene, M. J. O'Sullivan, L. Phillips, R. L. Prentice, G. E. Sarto, M. L. Stefanick, L. Van Horn, J. Wactawski-Wende, E. Whitlock, G. L. Anderson, A. R. Assaf and D. Barad. 2006. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. New England Journal of Medicine 354(7): 669-83.
- Javed, R. A., M. A. Rafiq, K. Marrero and J. Vieira. 2007. Milk-alkali syndrome: a reverberation of the past. Singapore Medical Journal 48(4): 359-60.
- Jeans, P. C. and G. Stearns. 1938. The effect of vitamin D on linear growth in infancy: II. The effect of intakes above 1,800 U.S.P. units daily. Journal of Pediatrics 13(5): 730-40.
- Jia, X., L. S. Aucott and G. McNeill. 2007. Nutritional status and subsequent all-cause mortality in men and women aged 75 years or over living in the community. British Journal of Nutrition 98(3): 593-9.
- Johnson, C. M., D. M. Wilson, W. M. O'Fallon, R. S. Malek and L. T. Kurland. 1979. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. Kidney International 16(5): 624-31.
- Johnson, K. R., J. Jobber and B. J. Stonawski. 1980. Prophylactic vitamin D in the elderly. Age and Ageing 9(2): 121-7.
- Jones, G. 2008. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. American Journal of Clinical Nutrition 88(2): 582S-6S.
- Jousten, E. and P. Guffens. 2008. Milk-alkali syndrome caused by ingestion of antacid tablets. Acta Clinica Belgica 63(2): 103-6.
- Kaklamanos, M. and P. Perros. 2007. Milk alkali syndrome without the milk. British Medical Journal 335(7616): 397-8.
- Kamio, A., T. Taguchi, M. Shiraishi, K. Shitama, K. Fukushima and S. Takebayashi. 1979. Vitamin D sclerosis in rats. Acta Pathologica Japonica 29(4): 545-62.
- Klontz, K. C. and D. W. Acheson. 2007. Dietary supplement-induced vitamin D intoxication. New England Journal of Medicine 357(3): 308-9.
- Koh, K. A., H. D. Sesso, R. S. Paffenbarger, Jr. and I. M. Lee. 2006. Dairy products, calcium and prostate cancer risk. British Journal of Cancer 95(11): 1582-5.
- Kristal, A. R., J. L. Stanford, J. H. Cohen, K. Wicklund and R. E. Patterson. 1999. Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 8(10): 887-92.
- Kurahashi, N., M. Inoue, M. Iwasaki, S. Sasazuki and A. S. Tsugane. 2008. Dairy product, saturated fatty acid, and calcium intake and prostate cancer in a prospective cohort of Japanese men. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 17(4): 930-7.
- Levine, B. S., J. S. Rodman, S. Wienerman, R. S. Bockman, J. M. Lane and D. S. Chapman. 1994. Effect of calcium citrate supplementation on urinary calcium oxalate saturation in female stone formers: implications for prevention of osteoporosis. American Journal of Clinical Nutrition 60(4): 592-6.
- Linden, V. 1974. Vitamin D and myocardial infarction. British Medical Journal 3(5932): 647-50.

- Littledike, E. T. and R. L. Horst. 1982a. Vitamin D3 toxicity in dairy cows. Journal of Dairy Science 65(5): 749-59.
- Littledike, E. T. and R. L. Horst. 1982b. Metabolism of vitamin D3 in nephrectomized pigs given pharmacological amounts of vitamin D3. Endocrinology 111(6): 2008-13.
- Markowitz, M. E., M. Sinnett and J. F. Rosen. 2004. A randomized trial of calcium supplementation for childhood lead poisoning. Pediatrics 113(1 Pt 1): e34-9.
- McKenna, A. A., J. Z. Ilich, M. B. Andon, C. Wang and V. Matkovic. 1997. Zinc balance in adolescent females consuming a low- or high-calcium diet. American Journal of Clinical Nutrition 65(5): 1460-4.
- Medarov, B. I. 2009. Milk-alkali syndrome. Mayo Clinic Proceedings 84(3): 261-7.
- Melamed, M. L., E. D. Michos, W. Post and B. Astor. 2008. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. Archives of Internal Medicine 168(15): 1629-37.
- Mitrou, P. N., D. Albanes, S. J. Weinstein, P. Pietinen, P. R. Taylor, J. Virtamo and M. F. Leitzmann. 2007. A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). International Journal of Cancer 120(11): 2466-73.
- Moe, S. M. 2008. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. Primary Care; Clinics in Office Practice 35(2): 215-37, v-vi.
- Mourad, B., N. Fadwa, T. Mounir, E. Abdelhamid, N. Mohamed Fadhel and S. Rachid. 2006. Influence of hypercalcic and/or hyperoxalic diet on calcium oxalate renal stone formation in rats. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology 40(3): 187-91.
- Nabhan, F. A., G. W. Sizemore and P. M. Camacho. 2004. Milk-alkali syndrome from ingestion of calcium carbonate in a patient with hypoparathyroidism. Endocrine Practice 10(4): 372-5.
- Narang, N. K., R. C. Gupta and M. K. Jain. 1984. Role of vitamin D in pulmonary tuberculosis. Journal of the Association of Physicians of India 32(2): 185-8.
- Pak, C. Y. and K. Holt. 1976. Nucleation and growth of brushite and calcium oxalate in urine of stone-formers. Metabolism 25(6): 665-73.
- Park, S. Y., S. P. Murphy, L. R. Wilkens, A. M. Nomura, B. E. Henderson and L. N. Kolonel. 2007a. Calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: the Multiethnic Cohort Study. American Journal of Epidemiology 165(7): 784-93.
- Park, S. Y., S. P. Murphy, L. R. Wilkens, D. O. Stram, B. E. Henderson and L. N. Kolonel. 2007b. Calcium, vitamin D, and dairy product intake and prostate cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. American Journal of Epidemiology 166(11): 1259-69.
- Patel, A. M. and S. Goldfarb. 2010. Got calcium? Welcome to the calcium-alkali syndrome. Journal of the American Society of Nephrology 21(9): 1440-3.
- Peterson, C. A., D. H. Baker and J. W. Erdman, Jr. 1996. Diet-induced nephrocalcinosis in female rats is irreversible and is induced primarily before the completion of adolescence. Journal of Nutrition 126(1): 259-65.
- Pettifor, J. M., D. D. Bikle, M. Cavaleros, D. Zachen, M. C. Kamdar and F. P. Ross. 1995. Serum levels of free 1, 25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity. Annals of Internal Medicine 122(7): 511-3.
- Picolos, M. K., V. R. Lavis and P. R. Orlander. 2005. Milk-alkali syndrome is a major cause of hypercalcaemia among non-end-stage renal disease (non-ESRD) inpatients. Clinical Endocrinology 63(5): 566-76.
- Prince, R. L., A. Devine, S. S. Dhaliwal and I. M. Dick. 2006. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. Archives of Internal Medicine 166(8): 869-75.
- Raggi, P., G. James, S. K. Burke, J. Bommer, S. Chasan-Taber, H. Holzer, J. Braun and G. M. Chertow. 2005. Decrease in thoracic vertebral bone attenuation with calcium-based phosphate binders in hemodialysis. Journal of Bone and Mineral Research 20(5): 764-72.

- Raimondi, S., J. B. Mabrouk, B. Shatenstein, P. Maisonneuve and P. Ghadirian. 2010. Diet and prostate cancer risk with specific focus on dairy products and dietary calcium: a case–control study. Prostate 70(10):1054-65.
- Reid, I. R. and M. J. Bolland. 2008. Calcium supplementation and vascular disease. Climacteric 11(4): 280-6.
- Reynolds, J. L., A. J. Joannides, J. N. Skepper, R. McNair, L. J. Schurgers, D. Proudfoot, W. Jahnen-Dechent, P. L. Weissberg and C. M. Shanahan. 2004. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. Journal of the American Society of Nephrology 15(11): 2857-67.
- Riggs, B. L., W. M. O'Fallon, J. Muhs, M. K. O'Connor, R. Kumar and L. J. Melton, 3rd. 1998. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. Journal of Bone and Mineral Research 13(2): 168-74.
- Rizzoli, R., C. Stoermann, P. Ammann and J. P. Bonjour. 1994. Hypercalcemia and hyperosteolysis in vitamin D intoxication: effects of clodronate therapy. Bone 15(2): 193-8.
- Roborgh, J. R. and T. de Man. 1960. The hypercalcemic activity of dihydrotachysterol-2 and dihydrotachysterol-3 and of the vitamins D2 and D3 after intravenous injection of the aqueous preparations. 2. Comparative experiments on rats. Biochemical Pharmacology 3: 277-82.
- Rodriguez, C., M. L. McCullough, A. M. Mondul, E. J. Jacobs, D. Fakhrabadi-Shokoohi, E. L. Giovannucci, M. J. Thun and E. E. Calle. 2003. Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 12(7): 597-603.
- Rohrmann, S., E. A. Platz, C. J. Kavanaugh, L. Thuita, S. C. Hoffman and K. J. Helzlsouer. 2007. Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study. Cancer Causes and Control 18(1): 41-50.
- Sambrook, P. N., J. S. Chen, L. M. March, I. D. Cameron, R. G. Cumming, S. R. Lord, J. Schwarz and M. J. Seibel. 2004. Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin d status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 89(11): 5477-81.
- Sambrook, P. N., C. J. Chen, L. March, I. D. Cameron, R. G. Cumming, S. R. Lord, J. M. Simpson and M. J. Seibel. 2006. High bone turnover is an independent predictor of mortality in the frail elderly. Journal of Bone and Mineral Research 21(4): 549-55.
- Sanders, K. M., A. L. Stuart, E. J. Williamson, J. A. Simpson, M. A. Kotowicz, D. Young and G. C. Nicholson. 2010. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 303(18): 1815-22.
- Sargent, J. D., M. A. Dalton, G. T. O'Connor, E. M. Olmstead and R. Z. Klein. 1999. Randomized trial of calcium glycerophosphate-supplemented infant formula to prevent lead absorption. American Journal of Clinical Nutrition 69(6): 1224-30.
- Schmidt-Gayk, H., J. Goossen, F. Lendle and D. Seidel. 1977. Serum 25-hydroxycalciferol in myocardial infarction. Atherosclerosis 26(1): 55-8.
- Schuurman, A. G., P. A. van den Brandt, E. Dorant and R. A. Goldbohm. 1999. Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in The Netherlands Cohort Study. British Journal of Cancer 80(7): 1107-13.
- Schwartzman, M. S. and W. A. Franck. 1987. Vitamin D toxicity complicating the treatment of senile, postmenopausal, and glucocorticoid-induced osteoporosis. Four case

reports and a critical commentary on the use of vitamin D in these disorders. American Journal of Medicine 82(2): 224-30.

- Selby, P. L., M. Davies, J. S. Marks and E. B. Mawer. 1995. Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. Clinical Endocrinology 43(5): 531-6.
- Semba, R. D., D. K. Houston, L. Ferrucci, A. R. Cappola, K. Sun, J. M. Guralnik and L. P. Fried. 2009. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with greater all-cause mortality in older community-dwelling women. Nutrition Research 29(8): 525-30.
- Shah, B. K., S. Gowda, H. Prabhu, J. Vieira and H. C. Mahaseth. 2007. Modern milk alkali syndrome—a preventable serious condition. New Zealand Medical Journal 120(1262): U2734.
- Shephard, R. M. and H. F. Deluca. 1980. Plasma concentrations of vitamin D3 and its metabolites in the rat as influenced by vitamin D3 or 25-hydroxyvitamin D3 intakes. Archives of Biochemistry and Biophysics 202(1): 43-53.
- Skinner, H. G., D. S. Michaud, E. Giovannucci, W. C. Willett, G. A. Colditz and C. S. Fuchs. 2006. Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 15(9): 1688-95.
- Smith, H., F. Anderson, H. Raphael, P. Maslin, S. Crozier and C. Cooper. 2007. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Rheumatology 46(12): 1852-7.
- Stamatelou, K. K., M. E. Francis, C. A. Jones, L. M. Nyberg and G. C. Curhan. 2003. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. Kidney International 63(5): 1817-23.
- Stamp, T. C., J. G. Haddad and C. A. Twigg. 1977. Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D, and ultraviolet light as determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D. Lancet 1(8026): 1341-3.
- Stearns, G. 1968. Fifty years of experience in nutrition and a look to the future: III. Early studies of vitamin D requirement during growth. American Journal of Public Health and the Nations Health 58(11): 2027-35.
- Stephenson, D. W. and A. N. Peiris. 2009. The lack of vitamin D toxicity with megadose of daily ergocalciferol (D2) therapy: a case report and literature review. Southern Medical Journal 102(7): 765-8.
- Stolzenberg-Solomon, R. Z., R. Vieth, A. Azad, P. Pietinen, P. R. Taylor, J. Virtamo and D. Albanes. 2006. A prospective nested case–control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. Cancer Research 66(20): 10213-9.
- Stolzenberg-Solomon, R. Z. 2009. Vitamin D and pancreatic cancer. Annals of Epidemiology 19(2): 89-95.
- Stolzenberg-Solomon, R. Z., E. J. Jacobs, A. A. Arslan, D. Qi, A. V. Patel, K. J. Helzlsouer, S. J. Weinstein, M. L. McCullough, M. P. Purdue, X. O. Shu, K. Snyder, J. Virtamo, L. R. Wilkins, K. Yu, A. Zeleniuch-Jacquotte, W. Zheng, D. Albanes, Q. Cai, C. Harvey, R. Hayes, S. Clipp, R. L. Horst, L. Irish, K. Koenig, L. Le Marchand and L. N. Kolonel. 2010. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. American Journal of Epidemiology 172(1): 81-93.
- Szczech, L. A., W. Harmon, T. H. Hostetter, P. E. Klotman, N. R. Powe, J. R. Sedor, P. Smedberg and J. Himmelfarb. 2009. World Kidney Day 2009: problems and challenges in the emerging epidemic of kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology 20(3): 453-5.

- Tangpricha, V., A. Turner, C. Spina, S. Decastro, T. C. Chen and M. F. Holick. 2004. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. American Journal of Clinical Nutrition 80(6): 1645-9.
- Taussig, H. B. 1966. Possible injury to the cardiovascular system from vitamin D. Annals of Internal Medicine 65(6): 1195-200.
- Tominaga, S. and T. Kuroishi. 1997. An ecological study on diet/nutrition and cancer in Japan. International Journal of Cancer (Suppl 10): 2-6.
- Towler, D. 2009. Adverse health effects of excessive vitamin D and calcium intake: considerations relevant to cardiovascular disease and nephrocalcinosis. A white paper commissioned for the Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Washington, DC.
- Trivedi, D. P., R. Doll and K. T. Khaw. 2003. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. British Medical Journal 326(7387): 469.
- Tryfonidou, M. A., M. A. Oosterlaken-Dijksterhuis, J. A. Mol, T. S. van den Ingh, W. E. van den Brom and H. A. Hazewinkel. 2003. 24-hydroxylase: potential key regulator in hypervitaminosis D3 in growing dogs. American Journal of Physiology, Endocrinology, and Metabolism 284(3): E505-13.
- Tseng, M., R. A. Breslow, B. I. Graubard and R. G. Ziegler. 2005. Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. American Journal of Clinical Nutrition 81(5): 1147-54.
- Tuohimaa, P., L. Tenkanen, M. Ahonen, S. Lumme, E. Jellum, G. Hallmans, P. Stattin, S. Harvei, T. Hakulinen, T. Luostarinen, J. Dillner, M. Lehtinen and M. Hakama. 2004. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case–control study in the Nordic countries. International Journal of Cancer 108(1): 104-8.
- Ulett, K., B. Wells and R. Centor. 2010. Hypercalcemia and acute renal failure in milk-alkali syndrome: a case report. Journal of Hospital Medicine 5(2): E18-20.
- Vervaet, B. A., A. Verhulst, P. C. D'Haese and M. E. De Broe. 2009. Nephrocalcinosis: new insights into mechanisms and consequences. Nephrology, Dialysis, Transplantation 24(7): 2030-5.
- Vieth, R. 1990. The mechanisms of vitamin D toxicity. Bone and Mineral 11(3): 267-72.
- Vieth, R., T. R. Pinto, B. S. Reen and M. M. Wong. 2002. Vitamin D poisoning by table sugar. Lancet 359(9307): 672.
- Vieth, R. 2007. Vitamin D toxicity, policy, and science. Journal of Bone and Mineral Research 22(Suppl 2): V64-8.
- Vik, B., K. Try, D. S. Thelle and O. H. Forde. 1979. Tromso Heart Study: vitamin D metabolism and myocardial infarction. British Medical Journal 2(6183): 176.
- Visser, M., D. J. Deeg, M. T. Puts, J. C. Seidell and P. Lips. 2006. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. American Journal of Clinical Nutrition 84(3): 616-22; quiz 671-2.
- Wagner, C. L. and F. R. Greer. 2008. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 122(5): 1142-52.
- Waked, A., A. Geara and B. El-Imad. 2009. Hypercalcemia, metabolic alkalosis and renal failure secondary to calcium bicarbonate intake for osteoporosis prevention—"modern" milk alkali syndrome: a case report. Cases Journal 2: 6188.

- Wang, T. J., M. J. Pencina, S. L. Booth, P. F. Jacques, E. Ingelsson, K. Lanier, E. J. Benjamin, R. B. D'Agostino, M. Wolf and R. S. Vasan. 2008. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 117(4): 503-11.
- WCRF (World Cancer Research Fund)/AICR (American Institute for Cancer Research). 2007. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: AICR.
- Webb, A. R., B. R. DeCosta and M. F. Holick. 1989. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 68(5): 882-7.
- Williams, C. P., D. F. Child, P. R. Hudson, G. K. Davies, M. G. Davies, R. John, P. S. Anandaram and A. R. De Bolla. 2001. Why oral calcium supplements may reduce renal stone disease: report of a clinical pilot study. Journal of Clinical Pathology 54(1): 54-62.
- Yang, H., G. Curinga and C. M. Giachelli. 2004. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. Kidney International 66(6): 2293-9.
- Yetley, E. A., D. Brule, M. C. Cheney, C. D. Davis, K. A. Esslinger, P. W. Fischer, K. E. Friedl, L. S. Greene-Finestone, P. M. Guenther, D. M. Klurfeld, M. R. L'Abbe, K. Y. McMurry, P. E. Starke-Reed and P. R. Trumbo. 2009. Dietary reference intakes for vitamin D: justification for a review of the 1997 values. American Journal of Clinical Nutrition 89(3): 719-27.
- Zielhuis, R. L. and F. W. van der Kreek. 1979. Calculation of a safety factor in setting health based permissible levels for occupational exposure. II. Comparison of extrapolated and published permissible levels. International Archives of Occupational and Environmental Health 42(3-4): 203-15.