Recomendaciones para la Administración de Vitamina D: Guías Nacionales e Internacionales

Autores: Jódar Gimeno E.

Fuente del artículo traducido:

E., J. G. (2014). Recommendations for the administration of vitamin D. National and international guides. *Rev Osteoporos Metab Miner*.

INTRODUCCIÓN

El sistema de la hormona D, aunque ha sido conocido durante más de un siglo, ha sido ignorado hasta años relativamente recientes. Prueba de ello es su errónea denominación como vitamina D. Desde finales de la década de 1990 y con el cambio de siglo, el interés y los efectos beneficiosos potenciales de su suplementación y/o reemplazo han aumentado considerablemente, pasando de recomendar una dosis que evitaba empíricamente el raquitismo infantil a una recomendación de dosis mucho más altas como la mega dosis.

El mayor conocimiento sobre los efectos beneficiosos de la vitamina D y sus riesgos potenciales llevó al Instituto de Medicina, en 2010, a emitir recomendaciones de ingesta limitada, que son claramente inferiores a las sugeridas por otras sociedades científicas. Desde entonces, la controversia persiste sin una respuesta clara, la cual intentamos resumir en este artículo.

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

El interés por los efectos de la vitamina D y su estado de déficit en amplios sectores de la población, tanto en personas que padecen de osteoporosis como en personas aparentemente sanas, se inició en nuestro país con una declaración general de diversas sociedades científicas involucradas en el manejo de la osteoporosis, consensuada en 2006 y publicada en 2007[1]. En este documento se propusieron medidas para evaluar su impacto y corregir su déficit.

Documento de posición de la IOF (Fundación Internacional de Osteoporosis) sobre las recomendaciones de vitamina D en adultos mayores

En un documento publicado en 2010, la IOF (Fundación Internacional de Osteoporosis) recomendó niveles superiores a 30 ng/ml (75 nmol/L) de 25(OH)D, estableciendo que se requerían suplementos de entre 800 y 1,000 UI/día (20-25 µg/día) para alcanzar este umbral en la mayoría de la población. Sin embargo, se consideró que la suplementación con vitamina D podría llegar hasta 2,000 UI/día en ciertos individuos, incluyendo aquellos que son obesos, presentan osteoporosis, tienen exposición limitada al sol (por ejemplo, personas que se encuentran en instituciones de salud) o presentan problemas de absorción, entre otros [2].

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

Años después de la declaración anterior, y esta vez liderada por la Sociedad Española de Investigación en Metabolismo Óseo y Mineral (SEIOMM), con la participación de

representantes de hasta 11 sociedades científicas involucradas en la gestión de esta situación (Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas, Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Reumatología, Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física y Sociedad Iberoamericana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral) elaboraron un documento que recomendaba concentraciones óptimas de 25(OH)D de entre 30 y 75 ng/ml, considerando patológicos los niveles inferiores a 20 ng/ml. Se reconoció la existencia de niveles insuficientes en amplios sectores de la población (del 30% en jóvenes al 87% en personas mayores que se encuentran en instituciones de salud) debido a la ausencia de suplementación en los alimentos frecuentemente consumidos y a la exposición limitada al sol. En este documento, se recomendaron suplementos de vitamina D_2 o D_3 de 800-1,000 UI/día para adultos mayores y aquellos con osteoporosis (600-800 UI/día para mujeres posmenopáusicas) [3].

Recomendaciones del Instituto de Medicina (IOM)

Ante el creciente interés por los efectos beneficiosos de la hormona D sobre la salud ósea, muscular e incluso extra esquelética, se comenzaron a proponer dosis cada vez mayores de suplementos dietéticos, alcanzando ingestas de 2,000 UI/día o más. El Instituto de Medicina (IOM), encargado de establecer los niveles de referencia para la ingesta dietética en Estados Unidos, publicó recomendaciones restrictivas que moderaron la euforia general en torno a la vitamina D. Estas recomendaciones se basaron en los requerimientos promedio estimados (EAR) para lograr una concentración de 25(OH)D de 16 ng/ml, suficiente para satisfacer las necesidades del 50% de la población, y la ingesta dietética recomendada (RDA) para alcanzar 20 ng/ml de 25(OH)D, adecuada para el 97.5% de la población aparentemente sana de Estados Unidos [4-6]. La ingesta dietética recomendada por el IOM para alcanzar estos niveles era de solo 600 UI/día para la mayoría de la población estadounidense, aumentando a 800 UI/día para personas mayores de 70 años, reconociendo que el límite superior seguro era de 4,000 UI/día. Estas recomendaciones se fundamentaron en la falta de evidencia de beneficios clínicos demostrados de concentraciones de 25(OH)D superiores a 20 ng/ml y en los riesgos potenciales, como la nefrolitiasis y el daño tisular, acabando así con la teoría sobre la idea de que "más es mejor", que predominaba en ese momento [4].

En relación con la ingesta diaria necesaria para alcanzar niveles suficientes en sangre, el Instituto de Medicina (IOM) estableció una curva de respuesta a la dosis entre la ingesta y los niveles de vitamina D en sangre, que se resumen en las siguientes fórmulas [4, 7, 8]:

$$25(OH)D \text{ en sangre (nmol/l)} = 9.9 \times \ln(\text{Ingesta total de vitamina D [UI/día]})$$

$$25(OH)D \text{ en sangre (ng/ml)} = 24.75 \times \ln(\text{Ingesta total de vitamina D [UI/día]})$$

Esto significa que 100 UI/día de vitamina D_2 (ergosterol) o D_3 (colecalciferol) incrementarían la concentración de 25(OH)D en aproximadamente 3.25 ng/ml, mientras que 800 UI/día de vitamina D_2 o D_3 aumentarían las concentraciones de 25(OH)D en 26 ng/ml.

Recomendaciones y guía de práctica clínica de la Sociedad Norteamericana de Endocrinología

Solo unas semanas antes del informe del IOM que se refería a personas aparentemente sanas, la Sociedad Norteamericana de Endocrinología publicó una guía de práctica clínica que era considerablemente más intervencionista y favorable a la suplementación con el fin de obtener beneficios para el sistema esquelético [9]. Recomendaban la suplementación con vitamina D_2 (ergosterol) o D_3 (colecalciferol) —tras medir los niveles de 25(OH)D con una prueba confiable— en todos los sujetos con deficiencia. Para adultos mayores de 18 años, se sugería una ingesta mínima de 600 UI/día de vitamina D_2 o D_3 para maximizar la función ósea y muscular. Sin embargo, se consideraba que los niveles óptimos de 25(OH)D eran aquellos superiores a 30 ng/ml, para lo cual se requeriría una ingesta de al menos 1,500 a 2,000 UI/día de vitamina D [10]. A partir de los 70 años, la Sociedad Endocrina recomendaría al menos 800 UI/día, reconociendo que para alcanzar niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml, podrían ser necesarios entre 1,500 y 2,000 UI/día de vitamina D_2 o D_3. En poblaciones especiales, como aquellas con obesidad o que utilizan anticonvulsivos, glucocorticoides, anti fúngicos o antivirales para el VIH, los requerimientos podrían ser de 2 a 3 veces mayores.

La guía mencionada [9] recomienda las siguientes dosis terapéuticas para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D:

- Para bebés menores de 1 año con deficiencia de vitamina D: se recomienda administrar 2,000 UI/día de vitamina D_2 o D_3, o alternativamente, 50,000 UI de vitamina D_2 o D_3 semanales durante 6 semanas, con el fin de alcanzar los niveles objetivos o deseados de 25(OH)D. Posteriormente, se debe continuar con una dosis de mantenimiento de 400 a 1,000 UI/día.
- En niños de 1 a 18 años con deficiencia de vitamina D: se sugiere una dosis de 2,000 UI/día de vitamina D_2 o D_3, o 50,000 UI de vitamina D_2 o D_3 semanalmente durante 6 semanas, con el fin de alcanzar los niveles objetivos o deseados de 25(OH)D. Luego, se debe seguir con una dosis de mantenimiento de 600 a 1,000 UI/día.
- Para adultos con deficiencia de vitamina D: se recomienda una dosis de 50,000 UI de vitamina D_2 o D_3 semanalmente durante 8 semanas, con el fin de alcanzar los niveles objetivos o deseados de 25(OH)D. Posteriormente, se debe administrar una dosis de mantenimiento de 1,500 a 2,000 UI/día.
- Para pacientes con obesidad, aquellos con malabsorción y los que reciben tratamientos con medicamentos que afectan el metabolismo de la vitamina D: se recomienda una dosis de 6,000 a 10,000 UI/día de vitamina D_2 o D_3 para alcanzar los niveles objetivos o deseados de 25(OH)D, seguida de una dosis de mantenimiento de 3,000 a 6,000 UI/día.
- La dosis superior segura de mantenimiento de vitamina D_2 o D_3, que no debe excederse sin supervisión médica, es de 1,000 UI/día para bebés de hasta 6 meses, 1,500 UI/día para niños de 6 a 12 meses, 2,500 UI/día para niños entre 1

y 3 años, 3,000 UI/día para niños de 4 a 8 años y 4,000 UI/día para aquellos mayores de 8 años. Sin embargo, la guía reconoce que puede ser necesario administrar dosis más altas para tratar la deficiencia de vitamina D. De 2,000 UI/día en niños de hasta 1 año, 4,000 UI/día para aquellos entre 1 y 18 años, y hasta 10,000 UI/día en adultos mayores de 18 años

Estas recomendaciones se fundamentan en la suposición de que la relación entre la dosis administrada de vitamina D_2 y/o D_3 y la respuesta de los niveles de 25(OH)D en sangre sigue una línea de regresión con una relación constante, donde por cada aumento de 100 UI/día de ingesta de vitamina D, los niveles de 25(OH)D aumentan en 1 ng/ml (2.5 nmol/L) [9, 11].

La controversia entre las recomendaciones de la Sociedad Endocrina y el Instituto de Medicina

En los meses posteriores a la publicación de las recomendaciones del Instituto de Medicina (IOM) y la Sociedad Endocrina, se inició un debate que aún persiste. Este debate se centra en los valores de 25(OH)D recomendados como objetivos y en el reconocimiento, o no, de los efectos extra esqueléticos asociados a ingestas más elevadas de vitamina D [5, 11, 12].

La diferencia fundamental entre las dos asociaciones radica en las poblaciones a las que están dirigidas las recomendaciones. Para el Instituto de Medicina, estas recomendaciones se aplican a personas aparentemente sanas, sin patologías conocidas ni deficiencias, en quienes existe poca evidencia de beneficios, especialmente extrasqueléticos, de una alta ingesta de vitamina D. Por otro lado, la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Endocrina se centra en pacientes con osteoporosis u otras condiciones de riesgo de déficit de vitamina D, para quienes parece razonable establecer objetivos y dosis más altos. Además, la Sociedad Endocrina interpreta de manera más favorable la evidencia sobre los beneficios óseos, musculares y extra esqueléticos, aunque reconoce que la evidencia sobre estos últimos no es suficiente para recomendar suplementos de vitamina D en la prevención o tratamiento de condiciones como la hipertensión arterial, la diabetes, diversos tipos de cáncer o múltiples enfermedades autoinmunes.

Recomendaciones posteriores a la controversia entre el Instituto de Medicina y la Sociedad Endocrina

En 2012, varios de los signatarios de la guía de práctica clínica de la Sociedad Endocrina publicaron una versión revisada de sus recomendaciones [13]. En esta revisión, se discutió el mejor parámetro para definir la concentración óptima de 25(OH)D. Se sugirió que, probablemente, las concentraciones sean mejores en poblaciones que mantienen estilos de vida ancestrales, como los aborígenes o los masáis, lo que se correlaciona con un menor volumen de osteoide. Además, se destacó que los valores de PTH dependen en gran medida de la edad, el sexo y la función renal, entre otros factores. También se analizaron los beneficios para el esqueleto, los músculos y la salud en general de mantener concentraciones de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml, y se indicaron las diferencias entre las recomendaciones para la población general sana y las dirigidas a pacientes con osteoporosis.

Después del intercambio de los artículos mencionados, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU. (USPSTF) [14] emitió una recomendación relacionada con el uso de calcio y vitamina D. El USPSTF es el organismo norteamericano responsable de emitir recomendaciones sobre la eficacia de los servicios preventivos para pacientes asintomáticos, es decir, sin signos ni síntomas de enfermedades específicas. Sus recomendaciones se basan en revisiones sistemáticas de la literatura científica disponible y en metaanálisis de datos para personas sin osteoporosis ni déficit conocido de vitamina D, son que:

- No existe evidencia que demuestre la eficacia de los suplementos de calcio o vitamina D en la prevención de fracturas.
- Tampoco hay evidencia que respalde la recomendación de dosis superiores a 400 UI/día de vitamina D_2 o D_3, combinadas con un gramo de calcio, para la prevención primaria de fracturas, salvo en pacientes ancianos que residen en instituciones para cuidados crónicos.

Normas para el cálculo de la dosis de reemplazo o suplementación de vitamina D

Como se ha mencionado anteriormente, el IOM y la Sociedad Endocrina basan sus recomendaciones para la suplementación de vitamina D en diferentes hipótesis sobre la relación entre la dosis de vitamina D administrada y la respuesta de 25(OH)D en sangre (ver arriba). En un estudio con ingestas bajas de vitamina D (800 UI/día) administradas a personas mayores que se encontraban en instituciones de salud durante 16 meses con hipovitaminosis D severa, se encontró una curva de respuesta a la dosis de 3.6 ng/ml por cada 100 UI/día, lo que es casi cuatro veces mayor de lo predicho por la Sociedad Endocrina. Utilizando la ecuación de regresión del IOM, el valor predicho fue de 26 ng/ml para una ingesta de 800 UI/día, similar al observado de 31.9 ng/ml, y claramente superior a la predicción de la Sociedad Endocrina (un aumento de 8 ng/ml) [7, 8].

Siguiendo esta observación, y con el objetivo de confirmar la validez de las normas sobre la relación dosis-respuesta propuestas por las dos asociaciones, se han revisado 41 estudios disponibles en los que las dosis diarias administradas fueron inferiores a 2,000 UI/día, con una duración mayor a 3 meses y con mediciones iniciales y finales de 25(OH)D. Los cambios en estos niveles se compararon con los valores predichos por las fórmulas del IOM y la Sociedad Endocrina (ver arriba), así como con la ecuación de regresión para la Suplementación de Vitamina D en Sujetos Mayores (ViDOS) (25OHD (nmol/l) = 54.5 + 24.6 x dosis/1,000 - 2.5 x dosis^2/1,000^2) [15]. La constante para la relación observada fue de 2.12 (1.76-2.48) ng/ml (5.3 nmol/l) por cada 100 UI/día de ingesta. Este resultado es, en promedio, el doble de lo que predice la norma de la Sociedad Endocrina. Las diferencias porcentuales entre los valores esperados y los observados fueron: IOM -7%; ViDOS + 2% y ES - 21%, lo que lleva a los autores a proponer que la norma propuesta por la Sociedad Endocrina debería duplicarse (un aumento de 2 ng/ml por cada 100 UI/día) [16].

En cualquier situación, la mayoría de las recomendaciones para la suplementación de vitamina D sugieren el uso de dosis diarias, semanales o mensuales, dado que la evidencia reciente ha mostrado que la administración de mega dosis anuales de vitamina D (500,000 UI al año de colecalciferol) se asocia con un aumento del riesgo de caídas del

15% y de fracturas del 26% en mujeres mayores de 70 años [17]. Datos similares han sido reportados en hombres mayores aparentemente sanos [18].

La mayoría de los datos disponibles y las recomendaciones de las sociedades científicas se basan en la administración de suplementos orales de vitamina D_3 (colecalciferol) o D_2 (ergocalciferol). Sin embargo, las formulaciones disponibles varían según el país. Un estudio en la población general ha evaluado la eficacia y seguridad de la administración de 50,000 UI mensuales de vitamina D_3. En el grupo de pacientes, la gran mayoría alcanzó concentraciones superiores a 20 ng/ml, y más de ¾ de ellos presentaron valores entre 20 y 50 ng/ml. En este estudio, no se identificaron efectos adversos significativos [19]. Por otro lado, en sujetos sanos se ha confirmado que el calcifediol es entre 4 y 5 veces más efectivo que la vitamina D_3 para aumentar las concentraciones sanguíneas de 25(OH)D [20], lo que significa que, en los casos en que se elija el calcifediol, se deben administrar dosis entre 4 y 5 veces más bajas. Es importante recordar que, para obtener beneficios en la salud de los suplementos de vitamina D, el tratamiento con vitamina D_2, D_3 o calcifediol debe ser continuo mientras persistan los factores que predisponen al desarrollo de este déficit, lo que en la mayoría de los casos implica un tratamiento indefinido.

Por otro lado, si se está tratando la deficiencia de vitamina D, es indispensable evaluar la respuesta al tratamiento para considerar modificaciones en el régimen o su intensidad. Es importante tener en cuenta la variación estacional y el uso de fármacos que pueden alterar la respuesta, como los corticoides o los inductores hepáticos. Se recomienda una revisión anual para modificar el régimen de tratamiento. Además, se ha reportado recientemente un posible aumento del riesgo de litiasis renal y una incidencia de hipercalcemia mayor de lo esperado [21].

En resumen, aunque existe un consenso generalizado sobre la alta prevalencia del déficit de vitamina D, especialmente en ciertas poblaciones como las personas con osteoporosis y los ancianos, existen discrepancias en cuanto a las dosis recomendadas para el reemplazo y suplementación. Como regla general razonable, se pueden recomendar entre 800 y 1,000 UI diarias de ergocalciferol o colecalciferol, o su equivalente semanal o mensual. El calcifediol, en dosis de 4 a 5 veces menores, también es una alternativa razonable, ya que es más potente en comparación con el colecalciferol, siendo aproximadamente 3.2 veces más efectivo para aumentar los niveles de vitamina D en sangre. Considerando que hay una correlación entre la cantidad de UI administradas y los niveles sanguíneos de 25(OH)D alcanzados, la dosis más alta de este rango (1,000 UI diarias) podría aumentar la probabilidad de que los individuos alcancen niveles superiores a 30 ng/ml. Además, en ciertas circunstancias, podría considerarse la administración de dosis suplementarias de hasta 2,000 UI diarias.

Bibliografía

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

Results From the Prospective CHAMP Study Congress of the American Society of Bone and Mineral Research, 2012. [Links]

19. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:981-8. [Links]

20. Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M, et al. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. Am J Clin Nutr 2012; 95:1350-6. [Links]

21. Gallagher JC, Peacock M, Yalamanchili V, Smith LM. Effects of vitamin D supplementation in older African American women. J Clin Endocrinol Metab 2013; 981137-46. [Links]