



REVISIÓN

Vitamina D y fracturas en el anciano

Eugenio Marañón*, John Omonte, María Loreto Álvarez y José Antonio Serra

Servicio de Geriatria, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de noviembre de 2010

Aceptado el 14 de enero de 2011

On-line el 16 de abril de 2011

Palabras clave:

Vitamina D

Fracturas

Anciano

Keywords:

Vitamin D

Fractures

Elderly

R E S U M E N

La osteoporosis y las consecuentes fracturas que se producen son una fuente de morbilidad y mortalidad en la población anciana. Además, en muchas ocasiones es el inicio de la cascada que desemboca en la fragilidad y en la dependencia. La vitamina D tiene relación directa con la aparición de osteoporosis y con el riesgo de fracturas. Además, recientemente se han descrito receptores de esta vitamina en otros órganos y sistemas del cuerpo que la relacionan con la fuerza muscular, el cáncer y la mortalidad global. En nuestra población anciana, el déficit de esta vitamina es muy prevalente, tanto en la comunidad como en nuestros hospitalizados. El diagnóstico y el tratamiento son fáciles y baratos. Además, su eficacia en la prevención de la osteoporosis y en la aparición de fracturas está sobradamente demostrada. En esta revisión pretendemos repasar la fisiología y las acciones de esta vitamina, así como los principales estudios que demuestran su efectividad en la población anciana.

© 2010 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Vitamin D and fractures in the elderly

A B S T R A C T

Osteoporosis and the subsequent fractures caused by this are a source of morbidity and mortality in the elderly population. It is also often the start of the cascade that culminates in frailty and dependence. Vitamin D has a direct relationship with the appearance of osteoporosis and with the risk of fractures. Receptors of this vitamin have also recently been described in other organs and systems of the body that are associated with muscle strength, cancer and overall mortality. Deficiency of this vitamin in the elderly population in Spain is very prevalent, both in the community and the hospitalised elderly. The diagnosis and treatment are straightforward and cheap. Its efficacy in the prevention of osteoporosis and in the appearance of fractures is perfectly demonstrated. In this review, we will look at the physiology and actions of this vitamin, as well as the principal studies that have demonstrated its effectiveness in the elderly population.

© 2010 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La osteoporosis es una entidad caracterizada por una disminución de la masa ósea y una alteración de la microarquitectura del hueso que provoca fragilidad ósea y consecuentemente un aumento de la incidencia de fracturas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una definición densitométrica de la osteoporosis considerando su existencia cuando el paciente presenta un valor de densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar o en cuello de fémur, inferior a -2,5 desviaciones estándar del valor medio de un adulto sano del mismo sexo. La prevalencia de osteoporosis

sis aumenta dramáticamente con la edad. La OMS estima que el 38,5% de mujeres entre 70 y 79 años padecen osteoporosis, cifra que alcanza el 70% en las mayores de 80 años¹.

El riesgo de padecer una fractura está determinado por la densidad ósea y por el riesgo de caídas. Se estima que a partir de los 50 años el 50% de las mujeres y el 20% de los hombres tendrán una fractura osteoporótica². La incidencia de fractura se incrementa dramáticamente con la edad. Las fracturas más prevalentes en los ancianos son las de cadera, las vertebrales y las de la extremidad distal del radio. La peor complicación de la osteoporosis en el anciano la constituye la fractura de cadera (FC) debido a su impacto sobre la calidad de vida y su elevada morbi-mortalidad asociada. En España se producen unas 33.000 FC al año. La tasa de incidencia de FC en España es de 511 casos por 100.000 habitantes mayores de 65 años y año (688/100.000 en mujeres y 265/100.000 en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eugeniof80@hotmail.com (E. Marañón).

varones). La mortalidad hospitalaria está alrededor del 5%, aumentando ésta hasta un 25-30% al año de la fractura³. De aquellos que sobreviven a los 6 meses, el 50-60% recuperan su capacidad previa de caminar, el 40-50% recuperan la independencia previa en las actividades básicas de la vida diaria y sólo el 25-30% recuperan las actividades instrumentales. El 40% de las FC ocurren en el medio residencial⁴, lo cual refleja que esta es una población de más edad y con mayor comorbilidad asociada. Los pacientes con una fractura de cualquier localización tienen un riesgo elevado de padecer una segunda fractura⁵. De todo ello deriva la necesidad de planificar un tratamiento adecuado de la osteoporosis en el paciente anciano, lo cual redundará en una disminución del riesgo de fractura⁶.

Las caídas y sus consecuencias son comunes en la población anciana. Se estima que entre el 30-40% de los mayores de 65 años sanos que viven en la comunidad experimentan una caída al año, tasas que aumentan en la población institucionalizada. Los factores más fuertemente asociados con el riesgo de caídas son la debilidad muscular, la historia previa de caídas y las alteraciones de la marcha y el equilibrio⁷. Otros factores asociados son los riesgos ambientales y la toma de fármacos, sobre todo psicotrópicos, antiarrítmicos y diuréticos.

La vitamina D es efectiva en la prevención de las fracturas sobre todo por mejorar el metabolismo óseo e incrementar la densidad mineral ósea. Pero además un nivel adecuado de vitamina D se asocia con una mejoría en la función muscular, lo cual determina una disminución del riesgo de caídas⁸. El déficit de vitamina D es endémico en la población anciana y está asociado con hiperparatiroidismo secundario, pérdida de masa ósea, debilidad muscular y un aumento del riesgo de caídas y fracturas.

Metabolismo de la vitamina D

La síntesis y metabolismo de la vitamina D están representados en la figura 1. Las fuentes de vitamina D son la exposición solar que representa el 90% del aporte y la dietética. La síntesis cutánea de vitamina D está influenciada por la estación del año, la latitud, la pigmentación cutánea, la cantidad de piel cubierta por la indumentaria, el uso de pantalla solar y por la edad^{9,10}. Muy pocos alimentos, aparte de los pescados ricos en grasa (p.ej. salmón, sardinas y atún) contienen vitamina D.

Por medio de la radiación ultravioleta B solar (UVB) el 7 dehidrocolesterol cutáneo se convierte en pre-vitamina D₃, que por un mecanismo mediado por el calor da lugar a vitamina D₃. El exceso de vitamina y pre-vitamina D₃ se degrada por el calor a productos inactivos, por lo cual nunca puede existir un exceso derivado de la producción cutánea.

La vitamina D de la dieta puede estar en forma de vitamina D₂ (ergocalciferol) o D₃ (colecalfiferol). Esta es absorbida en el intestino delgado y transportada a la sangre dentro de quilomicrones. La vitamina D es liposoluble y se puede almacenar en los adipocitos y luego liberarse para volver a la circulación sistémica. La vitamina D se une a la VDBP (*Vitamin D Binding Protein*) con la cual circula hasta el hígado donde es convertida mediante la vitamina D 25 hidroxilasa en 25 hidroxivitamina D (calcifediol), que es el principal metabolito circulante y el que se utiliza en clínica para medir los niveles de vitamina D. Posteriormente la 25 hidroxivitamina D es transformada en el riñón por la 25 hidroxilasa en 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol), que es la forma activa de la vitamina D. La 25 hidroxilasa es estimulada por la PTH e inhibida por el calcio, el fósforo, la FGF-23 (*fibroblast growth factor*) y por la propia 1,25 dihidroxivitamina D por un fenómeno de retroalimentación negativa.

La 1,25 dihidroxivitamina D realiza sus funciones uniéndose al VDR-RXR (*vitamin D receptor-retinoic acid X receptor complex*), que

es un receptor de localización nuclear. Tras realizarse esta unión se activan los siguientes sistemas:

- Calbindina 9K, proteína fijadora de calcio que se expresa en intestino y que estimula la absorción activa del calcio por el enterocito.
- TRPV5 y TRPV6 (*transient receptor potential cation channel, subfamily V*) que son los dos principales transportadores de calcio expresados en el enterocito, estimulándose también por este mecanismo la absorción de calcio.
- RANKL (*receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*), la unión de la 1,25 dihidroxivitamina D al VDR-RXR de los osteoblastos activa la expresión de este ligando (RANKL) que se une al receptor RANK de los preosteoclastos induciéndose su conversión a osteoclastos, lo cual provoca resorción ósea, liberándose calcio y fósforo a la sangre. Esta acción es también estimulada por la PTH.

La 1,25 dihidroxivitamina D estimula también la absorción de fósforo. Esta absorción es mayoritariamente pasiva. Unos niveles óptimos de vitamina D se asocian con una absorción del 80% del fósforo de la dieta.

Por todas estas vías la vitamina D mantiene un producto fosfocálcico sanguíneo adecuado, lo cual favorece la mineralización ósea, que es la principal función de la vitamina D.

La 1,25 dihidroxivitamina D inhibe la producción de PTH. Como veremos más adelante se requiere un nivel de 25 hidroxivitamina D de al menos 30 ng/ml para lograr una inhibición efectiva de la PTH. Una reducción del calcio sanguíneo por debajo de 8,8 mg/dl de calcio del hueso a través de la activación de osteoclastos, produciéndose la disolución de la matriz colágena del hueso. Por otra parte la PTH estimula la síntesis de 1,25 dihidroxivitamina D que moviliza el calcio del hueso y el intestino por las tres vías expuestas previamente.

La 1,25 dihidroxivitamina D estimula la expresión de la 24 hidroxilasa, que la degrada convirtiéndola en ácido calcitroico, que es hidrosoluble y excretado por la biliar⁹.

Acciones de la vitamina D

La principal función de la vitamina D es mantener un adecuado producto fosfocálcico sanguíneo que permita una adecuada mineralización ósea. Esta función se realiza a través de la unión al VDR en el enterocito y en los osteoblastos. Sin vitamina D sólo se absorbe el 10-15% del calcio de la dieta, cifra que aumenta hasta un 40% si se mantienen unos niveles óptimos de vitamina D. Un nivel bajo de vitamina D estimula la producción de PTH que libera el calcio del hueso debilitándolo, con el objetivo de restituir los niveles de producto fosfocálcico sanguíneos. Esto conlleva a que los niveles de 25 hidroxivitamina D se relacionen con la densidad mineral ósea¹¹ consiguiéndose una densidad ósea máxima con niveles de 40 ng/ml⁸. De esto se deriva que exista una relación directamente proporcional entre los niveles alcanzados de 25 hidroxivitamina D y la eficacia anti-fractura¹².

En la cascada de señalización también existe receptor de vitamina D (VDR). Recientemente se ha demostrado la relación entre esta vitamina y la función muscular¹⁰. En un estudio realizado en 4.100 mayores de 60 años, los que poseían unos niveles de 25 hidroxivitamina D entre 40-94 ng/ml presentaron una mejor función muscular de las extremidades inferiores (medidos mediante el "timed 8 foot walk test" y el "repeated sit to stand test"), comparados con los que tenían niveles por debajo de 40 ng/ml¹³. En otro estudio de seguimiento a tres años se puso de manifiesto que los niveles de 25 hidroxivitamina D por debajo de 20 ng/ml se correlacionaron con un peor rendimiento funcional (medido por una combinación de los tests de velocidad de la marcha, levantarse de silla y prueba del tan-

Metabolismo de la vitamina D en relación el metabolismo óseo

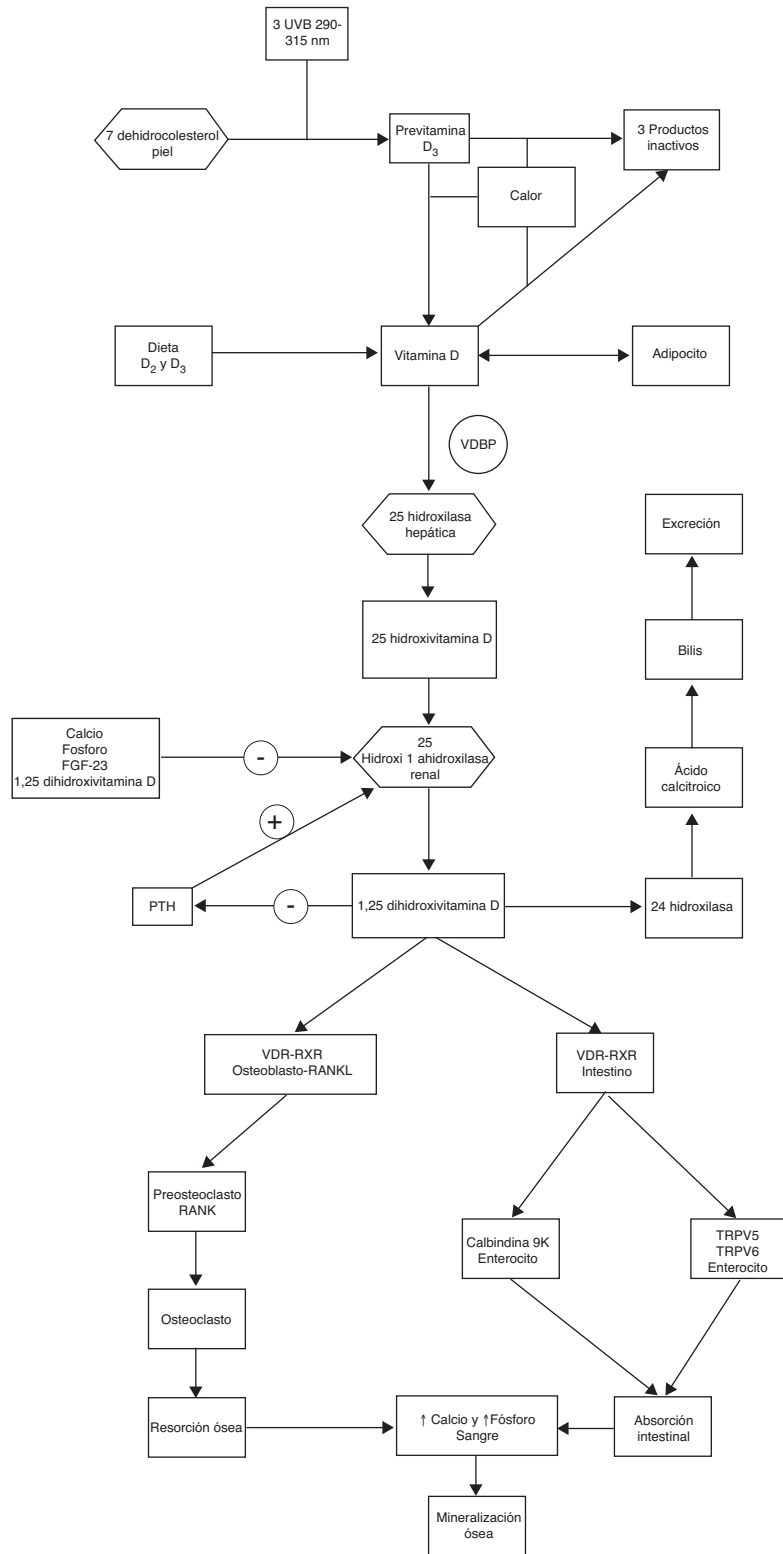


Figura 1. Metabolismo de la vitamina D en relación al metabolismo óseo.

FGF-23: fibroblast growth factor 23; PTH: hormona paratiroidea; RANK: receptor activator of nuclear factor-κB; RANKL: receptor activator of nuclear factor-κB ligand; TRPV5: transient receptor potential channel, subfamily V, member 5; TRPV6: transient receptor potential channel, subfamily V, member 6; UVB: radiación ultravioleta B; VDBP: vitamin D binding protein; VDR-RXR: vitamin D receptor retinoic acid x-receptor complex; Vitamina D2: ergocalciferol; Vitamina D3: colecalciferol; 1,25 dihidroxivitamina D: calcitriol; 25 hidroxitamina D: calcifediol.

dem), así como de un mayor empeoramiento en dicho rendimiento funcional a los tres años¹⁴. La vitamina D también está relacionada con las caídas. Un metaanálisis de 5 ensayos aleatorizados reveló que la suplementación de vitamina D se asoció con un reducción del riesgo de caídas en un 22% (OR 0,78; 95% IC 0,64-0,92)⁸. La dosis de 400 UI/día resultó ineficaz en un ensayo, mientras que en otros dos ensayos la dosis de 800 UI/día asociada con calcio se asoció con una clara disminución del riesgo de caídas. Otro estudio aleatorizado doble ciego que comparó el efecto de 700 UI/día de colecalciferol asociado a 500 mg/día de calcio confirmó una reducción del riesgo de caídas del 46% (OR 0,54; 95% IC 0,30-0,97)¹⁵.

El VDR se expresa, además de en los enterocitos, en los osteoblastos y en el músculo esquelético y en multitud de otros tejidos como: cerebro, próstata, mama, colon, páncreas y células inmunes; por lo cual estos tejidos responden también a la acción de la 1,25 dihidroxivitamina D⁹. Además muchos tejidos expresan la convertidora de la 25 hidroxivitamina D en 1,25 dihidroxivitamina D, por lo que son capaces de convertir la 25 hidroxivitamina D, la cual controla directamente más de 200 genes, incluidos genes que controlan la proliferación (como son los p21 y p27), genes que inhiben la angiogénesis y genes que inducen diferenciación y angiogénesis. Estos hallazgos hacen pensar que la vitamina D puede tener un papel en la regulación de la proliferación celular y en la inducción de diferenciación celular¹⁶. En relación a esto, en varios estudios tanto retrospectivos como prospectivos, un nivel de 25 hidroxivitamina D por debajo de 20 ng/ml se ha asociado tanto con un incremento del riesgo entre el 30-50% de cáncer de colon, próstata y mama, así como con un incremento en la mortalidad asociada a estos tumores. Por lo tanto, parece que la vitamina D puede reducir el riesgo de estos tumores, protección que parece ocurrir si los niveles de 25 hidroxivitamina D son superiores a 30 ng/ml¹⁷.

Además la vitamina D es un potente inmunomodulador. Cuando los monocitos y macrófagos son estimulados, vía su receptor TLR 2/1 (*toll-like receptor 2/1*), ya sea por un agente infeccioso, tal como *M. tuberculosis* o por su lipopolisacárido, se estimula la expresión del gen del VDR y de la 25 hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa, produciéndose 1,25 dihidroxivitamina D. Ésta estimula la producción de catelicidina, que es un péptido que estimula la inmunidad innata y que además es bactericida. Esta acción también se produce si los niveles de 25 hidroxivitamina D son mayores de 30 ng/ml. Es probable que estos macrófagos y monocitos puedan liberar el propio 1,25 hidroxivitamina D que producen, actuando esta tanto en los linfocitos T activados, promoviendo la producción de citocinas, como también en los linfocitos B activados, estimulándose entonces la producción de inmunoglobulinas. Esto sugiere una probable asociación entre los niveles de vitamina D y la susceptibilidad a la infección¹⁸.

La 1,25 dihidroxivitamina D además inhibe la síntesis de renina, estimula la producción de insulina y estimula la contractilidad cardíaca⁹. De ello deriva su probable efecto protector de la diabetes y de las enfermedades cardiovasculares.

Por todo ello un aceptable nivel de vitamina D puede estar asociado a una disminución de la mortalidad, principalmente la derivada de las enfermedades cardiovasculares y del cáncer. En relación a esto, y basándose en los datos de la encuesta NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*), se realizó un estudio para determinar si existe asociación entre los niveles bajos de 25 hidroxivitamina D y la mortalidad por cualquier causa. En el análisis multivariante, la edad, el sexo femenino, ser de raza diferente a la blanca, la diabetes, el hábito tabáquico y un índice de masa corporal alto se relacionaron con tener niveles bajos de 25 hidroxivitamina D (menor de 17,8 ng/ml). El mantener una adecuada actividad física y la suplementación con vitamina D se asociaron con tener unos niveles aceptables de 25 hidroxivitamina D. En los modelos ajustados por datos demográficos, estación del año y factores de riesgo cardiovascular, los niveles por debajo de

17,8 ng/ml se asociaron con un incremento del riesgo de mortalidad por cualquier causa del 26%¹⁹.

El 60-70% de la mortalidad en los países desarrollados se debe a las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la diabetes. En este sentido se realizó un metaanálisis para determinar si el riesgo de mortalidad estaba asociado con la suplementación de vitamina D. Se analizaron 18 estudios aleatorizados con 57.311 participantes. La dosis diaria de vitamina D varió entre 300-2.000 UI diarias (media: 528 UI). El grupo que recibió vitamina D presentó una disminución del riesgo de muerte del 17% (riesgo relativo de 0,93; IC 95% 0,87-0,99), no variando el riesgo si se añadía o no suplementación con calcio²⁰.

Existe además un creciente interés en cuanto a la asociación del déficit de vitamina D con la fragilidad. En este sentido, un estudio reciente encuentra una asociación significativa entre los niveles de vitamina D por debajo de 15 ng/ml y la fragilidad, utilizando criterios validados para la definición de esta condición. Entre la población blanca el presentar estos bajos niveles se asoció con un incremento del riesgo de presentar fragilidad de 3,7 veces²¹.

Niveles óptimos de vitamina D

Los niveles que se deben medir en la clínica para conocer el estado de la vitamina D son los de su mayor metabolito circulante, es decir la 25 hidroxivitamina D. No es útil la determinación de 1,25 dihidroxivitamina D, ya que unos niveles bajos de vitamina D aumentan la producción de PTH, que a su vez estimula la producción renal de 1,25 dihidroxivitamina D. De esta manera, nos encontraríamos ante un individuo con déficit de vitamina D y niveles normales o altos de 1,25 dihidroxivitamina D.

Los niveles de 25 dihidroxivitamina D se miden en España en ng/ml, aunque en la mayoría de las publicaciones anglosajonas se miden en nmol/l. Para convertir nmol/l en ng/ml se divide entre 2,496. En la mayoría de los hospitales españoles los laboratorios manejan un rango de normalidad en los niveles de 25 hidroxivitamina D entre 15-70 ng/ml, lo cual no parece coincidir con el actual estado de la cuestión. Actualmente y basándonos en los niveles sanguíneos de 25 hidroxivitamina D se define^{9,10}:

- Deficiencia: niveles por debajo de 20 ng/ml.
- Insuficiencia: 21-29 ng/ml.
- Nivel deseado: 30-60 ng/ml.
- Intoxicación: niveles por encima de 150 ng/ml.

Bischoff-Ferrari et al⁸ han establecido recientemente el umbral de 25 hidroxivitamina D en 30 ng/ml (75 nmol/l) como el mínimo que se debe alcanzar para lograr mantener una adecuada densidad ósea, una buena función muscular de extremidades inferiores, así como una reducción del riesgo de caídas, fracturas y cáncer colorrectal. Además este nivel 30 ng/ml es el necesario para suprimir la síntesis de PTH⁹. En un estudio de prevalencia de insuficiencia de vitamina D en mujeres osteoporóticas, el nivel de PTH alcanzó plateau con niveles de 33,9 ng/ml de 25 hidroxivitamina D, comenzando a ascender cuando el nivel de vitamina D estaba por debajo de este umbral²².

En otro trabajo se recaba la opinión de seis expertos en cuanto al nivel óptimo de vitamina D en relación a la prevención de cualquier fractura. Para cinco de ellos el nivel óptimo para este objetivo era de 70-80 nmol/l. La respuesta de consenso fue que el nivel mínimo asociado a una disminución del riesgo de fractura en ancianos es 75 nmol/l (30 ng/ml)²³.

Por lo tanto, a la vista de todos estos datos parece aconsejable recomendar mantener unos niveles de 25 hidroxivitamina D por encima de 30 mg/ml.

Tabla 1
Causas principales de déficit de vitamina D en ancianos

Reducción de síntesis cutánea
Edad, se asocia a reducción 7 dehidrocolesterol cutáneo.
Uso filtro solar, debido a absorción de la radiación UVB por el propio filtro.
Pigmentación oscura de piel, debido a absorción de la radiación UVB por la melanina.
Estación y latitud. Menor síntesis en inviernos y latitudes alejadas del ecuador.
Secuelas de quemaduras extensas, asociadas a reducción del 7 dehidrocolesterol.
Reducción biodisponibilidad
Malabsorción grasa, asociada a reducción de la absorción de grasas y de vitamina D: enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, fármacos que reducen la absorción del colesterol, cirugía bariátrica.
Obesidad, por secuestro de vitamina D en adipocitos.
Fármacos asociados a aumento del catabolismo de la vitamina D
Anticonvulsivantes, sobre todo fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y valproato.
Glucocorticoides.
Tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).
Fármacos inmunosupresores.
Disminución síntesis hepática
Disfunción leve y moderada: asociada a malabsorción de vitamina D.
Disfunción grave: asociado a déficit 25 hidroxilasa.
Pérdida urinaria de 25 hidroxivitamina D: síndrome nefrótico
Enfermedad renal crónica
Estadios 2-3: filtrado glomerular (FG): 31-89 ml/min: asociado a hipofosfatemia que incrementa el FGF 23, el cual inhibe la 25 hidroxilasa.
Estadios 4-5: FG menor de 30 ml/min: disminución de la 25 hidroxilasa renal con disminución de 1,25 dihidroxivitamina D que causa hipocalcemia, hiperparatiroidismo 2.º y osteodistrofia renal.
Enfermedades adquiridas
Osteomalacia inducida por tumor: secreción de FGF-23 que causa fosfatemia, disminución de absorción intestinal de fósforo, hipofosfatemia e inhibición de la 25 hidroxilasa y por ello disminución de 1,25 dihidroxivitamina D.
Hiperparatiroidismo primario: estimula la 25 hidroxilasa, con disminución de 25 hidroxivitamina D y aumento de 1,25 dihidroxivitamina D
Enfermedades granulomatosas, TBC y Linfomas: producción 1,25 dihidroxivitamina D en macrófagos con disminución secundaria de 25 hidroxivitamina D.
Hipertiroidismo: aumento del catabolismo de 25 hidroxivitamina D.

Causas de déficit de vitamina D

Las principales causas de deficiencia de vitamina D en el anciano quedan reflejadas en la [tabla 1](#). Los principales factores de riesgo asociados al déficit de vitamina D en ancianos son la baja exposición solar y la baja ingesta de vitamina D. La baja exposición solar es el factor más determinante ya que el 90% del aporte de vitamina D proviene de la síntesis cutánea⁹. La baja exposición solar está asociada con los estilos de vida, la pigmentación cutánea, el vivir en latitudes alejadas del ecuador y con las prácticas culturales y religiosas asociadas con la utilización de indumentarias que tapan la mayoría del cuerpo. Las mujeres, los individuos más ancianos, los institucionalizados y los sujetos de raza negra son los grupos con mayor riesgo de presentar déficit de vitamina D^{10,24}.

También influye la comprobada disminución de capacidad de síntesis cutánea que presentan los ancianos debido a que en ellos existe un importante disminución del contenido de 7 dehidrocolesterol cutáneo^{10,24}.

Prevalencia del déficit de vitamina D

La prevalencia tanto de insuficiencia como de deficiencia de vitamina D según las definiciones anteriores es altísima entre la población anciana, como demuestran la mayoría de estudios realizados a este respecto.

En el estudio NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*), se estudiaron los niveles de vitamina D en 15.390 adultos mayores de 18 años residentes en EE.UU. Los niveles fueron menores en mujeres comparados con los varones (71,1 nmol/l vs 78,7 nmol/l; p: 0,003) y en los mayores de 65 años. La prevalencia de déficit de vitamina D resultó ser mayor en la población mayor de 65 años, en las mujeres y en los individuos hispanos y de raza negra²⁶.

En otro estudio realizado en Sabadell en ancianos que viven en la comunidad y con una edad media de 72 años, el 70% presentaron valores de 25 hidroxivitamina D entre 11-25 ng/ml, y el 16,7% presentaron niveles por debajo de 10 ng/ml²⁷.

El Estudio Euronut SENECA²⁸ se realizó con el fin de conocer la situación de salud y nutricional de los ancianos que viven en la comunidad europea, llevándose a cabo en 19 ciudades de 12 países europeos. En cuanto a la determinación de niveles de 25 hidroxivitamina D se realizó en 16 ciudades de 11 países durante el período invernal (se realizó en marzo) para evitar la conocida fluctuación de estos niveles asociada a la estación del año. La prevalencia global de insuficiencia (nivel por debajo de 30 ng/ml) fue de 36% en varones y 47% en mujeres. Se demostró que los países con mayor prevalencia de insuficiencia de vitamina D eran España, Grecia, Italia y Francia. Así el 52% de los ancianos españoles, el 60% de los griegos, el 42% de los italianos y el 47% de los franceses presentaban niveles de vitamina D en sangre por debajo de 30 ng/ml, frente a un 28% de los noruegos, un 20% de los holandeses o un 24% de los daneses. Esto puede explicarse en primer lugar porque en los países soleados es frecuente que los ancianos se expongan al sol pero sin permitir que este contacto directamente con la piel, y en segundo lugar porque en los países con pocas horas de sol, los lácteos y derivados están enriquecidos con calcio y vitamina D desde hace muchos años. Además es mayor en los ancianos con dificultades en la realización de las actividades de la vida diaria. Los varones presentaron de manera significativa mayores niveles séricos de 25 hidroxivitamina D que las mujeres.

En un estudio de mujeres postmenopáusicas que asisten a una consulta externa de reumatología en Madrid; el 84% presentaron niveles de 25 hidroxivitamina D por debajo de 50 nmol/l (20 ng/ml)¹¹.

En una revisión exhaustiva de 28 estudios realizados en mujeres postmenopáusicas, la prevalencia de niveles inferiores a 12 ng/ml entre las que estaban diagnosticadas de osteoporosis varió entre 12,5% al 76%, presentando el grupo que había presentado una fractura previa una prevalencia de niveles por debajo de 15 ng/ml entre el 50-70%²⁵.

La insuficiencia de vitamina D es común en los ancianos, pero sobre todo entre los que están institucionalizados. En un estudio realizado en el Reino Unido se demostró que la población institucionalizada tenía menores niveles de vitamina D. Entre las variables que se asociaron de manera independiente con la deficiencia de vitamina D en este grupo de población, se encontraban el sexo femenino, el presentar un índice de masa corporal menor de 25 y el padecer una enfermedad crónica de larga evolución²⁹. En un estudio transversal en ancianos institucionalizados en Cataluña, un 87% presentaban valores bajos de 25 hidroxivitamina D (considerándose en este estudio valores normales entre 25-95 ng/ml)³⁰. En el estudio mencionado previamente y realizado en mujeres postmenopáusicas, entre las que estaban institucionalizadas, la prevalencia de niveles menores de 20 ng/ml fue del 86% en comparación con una prevalencia del 1,6% entre las que vivían en la comunidad²⁵.

El déficit de vitamina D es particularmente prevalente entre los ancianos que han sufrido una FC reciente. En un estudio de pacientes suizos ingresados con fractura de cadera, con una edad media de 86 años, presentan un déficit severo, definido en este caso por

niveles menores de 30 nmol/l (12 ng/ml) en un 60% y sólo el 4% presentan niveles adecuados por encima de 75 nmol/l (30 ng/ml). Sólo el 10% de la población estudiada tomaban un suplemento de vitamina D al ingreso y únicamente el 6% tomaban una dosis adecuada de 800 UI diarias. Entre los individuos del grupo que tomaba suplementos es donde se encontraron niveles más altos de vitamina D³¹.

La prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes ancianos con FC ingresados en un hospital en Sabadell fue del 67% (considerándose en este caso niveles normales entre 25-95 ng/ml) presentando un hiperparatiroidismo secundario el 57% de ellos. Los factores que resultaron independientemente asociados a este déficit de vitamina D fueron: la hipoalbuminemia (definida como albúmina menor de 4 g/l) y el índice de Barthel menor de 60. La adición solar activa se mostró como factor protector³².

Además los pacientes con FC y déficit asociado de vitamina D tienen peores resultados funcionales al año y mayor riesgo de caídas. En este sentido se realizó un estudio retrospectivo entre 110 mujeres con FC con una edad media de 79,7 años. Presentaron deficiencia de vitamina D (definida en este estudio por niveles menores de 20 ng/ml) el 85%, e insuficiencia (definida como niveles menores de 32 ng/ml) el 96%. Un 38% tenían niveles extremadamente bajos menores de 9 ng/ml, los cuales resultaron estar asociados a unos peores resultados funcionales y mayor tasa de caídas en el seguimiento a un año³³.

En otro estudio realizado en Japón, el 62% de los pacientes ingresados por FC presentaron déficit de vitamina D (definido como nivel menor de 20 ng/ml), frente a una prevalencia de este déficit del 19% en enfermos ingresados para una intervención ortopédica y sin evidencia de osteoporosis. De los pacientes con FC, los que además presentaban diagnóstico de demencia tenían menores niveles de vitamina D, y este nivel era aun menor en los grados más avanzados de demencia³⁴.

En Escocia se realizó otro estudio en ancianos ingresados por FC con una edad media de 80 años, presentando niveles de vitamina D, menores de 70 nmol/l (28 ng/ml) el 97,8%, y niveles por debajo de 50 nmol/l (20 ng/ml) el 91,6%³⁵.

El déficit también es especialmente prevalente en los pacientes diagnosticados de osteoporosis. En un estudio realizado en diferentes regiones de todo el mundo entre latitudes 64N y 38S, en 2.606 mujeres diagnosticadas de osteoporosis el nivel medio de 25 hidroxivitamina D fue de 26,8 ng/ml (rango: 7-243). Los valores fueron mayores en las latinoamericanas, presentando los valores más bajos las de los países de oriente medio. El 64% de las mujeres con osteoporosis tenían niveles por debajo de 30 ng/ml. En países alejados del ecuador los niveles más bajos de vitamina D se encontraron como es obvio durante el invierno. En este estudio la prevalencia más alta de insuficiencia de vitamina D se encontró en Corea del Sur (92,1%), Japón (90,4%), Líbano (84,9%), Turquía (76,7%), Reino Unido (74,5%), Alemania (68%), México (67,1%) y España (64,7%)²².

Los factores asociados al déficit de vitamina D más documentados son: peor capacidad funcional, mayor edad, menor exposición solar, menor ingesta de pescados grasos, peor estado nutricional general, vivir solo y estar institucionalizado^{27,30}.

Efecto de los suplementos de vitamina D en la prevención de fracturas

Los suplementos de vitamina D generalmente en combinación con calcio pueden ofrecer la posibilidad de prevenir las fracturas con o sin vitamina D. En la tabla 2 se resumen los resultados de los estudios expuestos a continuación.

En el año 2007 se realizaron varios metaanálisis que evaluaron la eficacia de la suplementación de vitamina D en la reducción del

riesgo de padecer una fractura. La Agencia para la Investigación de la Salud y la Calidad de los EE.UU.³⁶ realizó una revisión exhaustiva de la evidencia en relación a la eficacia y la seguridad de los suplementos de vitamina D en cuanto a varios factores relacionados con la salud ósea y en todos los grupos etarios. Revisaron 167 estudios, 112 de los cuales eran aleatorizados. Los resultados referentes a la población anciana no aportaron evidencia en cuanto a la reducción de fracturas en la suplementación de vitamina D sola, encontrando beneficio en los estudios que usaron 700-800 UI diarias de colecalciferol asociada a 500-1.200 mg de calcio diarios, especialmente en mujeres postmenopáusicas y en la población institucionalizada.

Boonen et al³⁷ realizan el mismo año un metaanálisis de los estudios aleatorizados existentes en mayores de 50 años sobre la eficacia de los suplementos de vitamina D, con o sin calcio añadido, en la reducción de las fracturas, no demostraron efectividad en los suplementos de vitamina D sola. Existiendo un cambio en la reducción del riesgo de fractura del 18% (RR 0,82; IC 95% 0,71-0,94) en los que tomaron vitamina D asociada a calcio. Los factores que parecen asociados a esta falta de efectividad de la vitamina D sola en la prevención de fracturas son: una baja adherencia al tratamiento, la utilización en los ensayos de una dosis baja de vitamina D y el uso de ergocalciferol (vitamina D₂) en lugar de vitamina D₃ (colecalciferol).

El grupo de Tang et al³⁸ publicó otro metaanálisis cuyo objetivo fue de nuevo evaluar la efectividad de los suplementos de calcio, ya sean solos o en combinación con vitamina D, en la prevención de fracturas y en la reducción de la pérdida de masa ósea. En cuanto a la prevención de fracturas se analizaron 17 estudios con un total de 52.625 pacientes de más de 50 años. En el grupo tratamiento se obtuvo una disminución del riesgo de fractura del 12% (RR 0,88; IC 95% 0,83-0,95; p: 0,0004), aumentando esta reducción del riesgo hasta el 24% en la evaluación de la adherencia al tratamiento era mayor. Para la evaluación de la efectividad del tratamiento en la prevención de la pérdida de masa ósea se analizaron 23 estudios con un total de 41.419 sujetos, demostrándose efectividad también para este objetivo, con una reducción de la tasa de pérdida de masa ósea de la cadera del 0,54% (IC 95% 0,35-0,73; p: 0,0001), y del 1,19% en la columna (IC 95% 0,76-1,61%; p: 0,0001). El efecto del tratamiento demostró ser superior con dosis de al menos 1.200 mg de calcio elemento diario y con dosis de vitamina D de al menos 800 UI diarias.

En el año 2009, el grupo de Bischoff-Ferrari³⁹ publicó un metaanálisis con el objetivo de evaluar la eficacia de los suplementos de vitamina D con o sin calcio añadido, en comparación con los que reciben calcio sólo o placebo en la reducción de fracturas no vertebrales (FNV) y de cadera en ancianos mayores de 65 años. Se incluyeron únicamente estudios aleatorizados de al menos un año de seguimiento y en los cuales también se analizaba la adherencia al tratamiento debido a la ya demostrada gran influencia de esta en los + resultados. Para el evaluar la eficacia en la reducción de FNV se incluyeron 12 ensayos con 42.279 participantes. Para cualquier dosis de vitamina D se obtuvo una reducción del riesgo de FNV del 14% (RR 0,86; IC 95% 0,77-0,96), pero se detectó una gran variabilidad entre los ensayos. En aquellos con dosis altas de vitamina D (482-770 UI/d) se consiguió una reducción del riesgo del 20% (RR 0,80; IC 95% 0,72-0,89), siendo el número necesario a tratar (NNT) de 93 para un seguimiento entre 12-84 meses. En el análisis de meta regresión se demostró una mayor reducción del riesgo con las dosis más altas de vitamina D y en los que alcanzaban niveles séricos más altos de 25 hidroxivitamina D. En el análisis de subgrupos resultó más evidente la reducción del riesgo en los que recibían ergocalciferol (con una reducción del riesgo del 23%; RR 0,77; IC 95% 0,70-0,85) comparados con los que recibieron ergocalciferol, en los que se obtuvo sólo un 10% de reducción del riesgo (RR 0,90; IC 95% 0,71-1,15). Además se obtuvo mayor beneficio en los participantes más jóvenes (65-74 años vs mayores de 75 años) y en

Tabla 2

Resumen de los estudios de eficacia antifractura de la suplementación con vitamina D y calcio

Estudio	Tipo	Población	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Bischoff-Ferrari ³⁹	Metaanálisis	≥ 65 años 40886 FC (8 RCT) 42279 FNV (12 RCT)	Eficacia vitamina D con/sin Ca en reducción FNV y FC vs Ca solo o placebo	Heterogeneidad 2.ª dosis <i>Dosis altas 482-770 UI/día</i> FNV RR 0,80; IC 95% 0,72-0,89 FC RR 0,82; IC 95% 0,69-0,97 Efecto en institucionalizados y comunidad Efecto independiente de asociación con Ca	Suplementos de vitamina D a dosis altas reducen FC y FNV independientemente de la asociación de Ca
Avenell ⁴⁰	Metaanálisis	≥ 65 años 84585 (45 RCT)	Eficacia vitamina D y análogos con/sin Ca en la reducción de FC (objetivo 1.º), FNV y FV vs Ca solo o placebo	<i>Vitamina D + Ca vs placebo:</i> FC: CR 0,84; IC 95% 0,73-0,96, sin efecto en ancianos comunidad. No efecto FNV y FV <i>Alfacalcidol vs placebo:</i> FC: CR 0,18; IC 95% 0,05-0,67 Tampoco efecto en FNV ni FV	No efecto con vitamina D sola. 400-800 UI vit D + 1000 mg Ca reducen riesgo de FC en institucionalizados. No efecto en otras fracturas
Dipart ⁴¹	Metaanálisis	Edad media 70 años 68517 (7 RCT)	Eficacia de la vitamina D sola y con Ca en prevención de cualquier fractura (objetivo 1.º), FV y FC	<i>Vitamina D sola:</i> No efecto <i>Vitamina D + Ca:</i> Cualquier fractura: HR 0,92; IC 95% 0,86-0,99 FC: HR 0,84; IC 95% 0,70-1,01 Para FV: no efecto	La vitamina D, incluso a dosis bajas, asociada a Ca reduce riesgo de cualquier fractura de forma homogénea en todos los grupos
AHRQ ³⁶	Meta-análisis y revisión sistemática cualitativa	Todas las edades 167 estudios (112 RCT)	Analiza asociación de niveles 25 OH Vit D con varios objetivos óseos, el efecto de la suplementación y exposición solar en los niveles 25 OH, y el efecto de la suplementación en BMD y en riesgo de fractura	Los niveles de 25 OH vit D son inversamente proporcionales a el riesgo de caídas y directamente proporcionales a BMD	La suplementación de 700-800 UI/día vitamina D+500-1200 mg Ca reducen riesgo de fractura en institucionalizados y en postmenopáusicas
Boonen ³⁷	Metaanálisis	≥ 50 años 9083 (4 RCT) Vit D sola 45509 (12 RCT) Vit D + Ca	Eficacia en reducir FC con suplemento Vit D con/sin Ca vs placebo o no tratamiento	<i>Vit D + Ca:</i> FC RR 0,82; IC 95% 0,71-0,94 <i>Vit D sola:</i> no efecto protector	Los suplementos de vitamina D reducen la FC sólo si se combinan con Ca
Tang ³⁸	Metaanálisis	≥ 50 años 52625 (17 RCT) Fractura 41419 (23 RCT) BMD	Eficacia suplementos de Ca con/sin vitamina D en prevención de cualquier fractura y en la pérdida de masa ósea	<i>Grupo tratamiento:</i> Fractura RR 0,88; IC 95% 0,83-0,95 BMD reducción tasa pérdida ósea 0,54% en cadera y 1,19% en columna p <.0001. Mayor efecto con ≥ 1.200 mg Ca y ≥ 800 UI diarias vitamina D	Los suplementos de Ca con/sin vitamina D reducen las fracturas y previenen la pérdida de masa ósea.

BMD: densidad mineral ósea; Ca: calcio; CR: cociente de riesgo; FC: fractura cadera; FNV: fractura no vertebral; FV: fractura vertebral; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo confianza; RCT: *randomized controlled trial*; RR: riesgo relativo. BMD: densidad mineral ósea; Ca: calcio; CR: cociente de riesgo; FC: fractura cadera; FNV: fractura no vertebral; FV: fractura vertebral; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo confianza; RCT: *Ramdomized controlled trial*; RR: riesgo relativo.

los que vivían en la comunidad, aunque las diferencias no fueron significativas. El añadir calcio a la vitamina D, no mejoró el efecto de la vitamina D sola. En cuanto a la eficacia en la reducción de las FC, se obtuvo una reducción del riesgo del 18% con dosis altas de vitamina D (482-770 UI/d) (RR 0,82; IC 95% 0,69-0,97), con un NNT de 168, detectándose también gran variabilidad entre los estudios en relación a la dosis de vitamina D recibida. Al igual que para fractura no vertebral, en el análisis de meta análisis se observó una mayor reducción del riesgo con las dosis más altas de vitamina D y con los niveles mayores de 25 hidroxivitamina D alcanzados. Este metaanálisis incluyó además 7 ensayos (todos ellos en pacientes de 65-74 años) con 1α hidroxivitamina D (alfacalcidol) para prevención de FNV, demostrándose una reducción del riesgo del 42% (RR 0,58; IC 95% 0,37-0,92), que es similar al obtenido con dosis altas de vitamina D₂ o D₃ en el mismo grupo etario.

Por lo tanto, este metaanálisis concluye que la vitamina D sola a dosis altas (482-770 UI/d) es efectiva para la prevención de fractura no vertebral y de cadera, obteniéndose una mayor reducción del riesgo en el grupo que recibe colecalciferol. El añadir calcio no mejoró la eficacia. La diferencia de resultados con los estudios previos^{36,37} parece debida a que en ellos no se analizó la adherencia, siendo esta la responsable de la variabilidad en los resultados obtenidos. Además este metaanálisis aporta que una dosis suficientemente alta de vitamina D hace que los efectos no se limiten a la población institucionalizada, como había ocurrido en análisis previos³⁶.

Una revisión de la biblioteca Cochrane por Avenell et al del año 2009⁴⁰, analizó la eficacia de la vitamina D y sus análogos, ya sea con o sin calcio añadido, en la prevención de las fracturas en los ancianos. Analizaron la incidencia de FC como resultado primario y como resultados secundarios la FNV y la fractura vertebral. Así mismo analizó también la incidencia de una nueva fractura en la población que había sufrido una fractura previa y la eficacia en la población institucionalizada. También se valoraron los posibles efectos adversos de la vitamina D (hipercalcemia, enfermedad renal, síntomas gastrointestinales y mortalidad). Se incluyeron 45 ensayos con 84.585 participantes. En el grupo que tomó vitamina D con calcio se encontró una reducción de la incidencia de FC del 16%, comparándolo con el grupo placebo o que no recibió tratamiento (cociente de riesgo CR 0,84; IC 95% 0,73-0,96). En el análisis por subgrupo hubo una reducción de FC del 25% en los ancianos institucionalizados (CR 0,75; IC 95% 0,62-0,92), pero no en el grupo de los que vivían en la comunidad. Sin embargo, no se encontró reducción significativa en las FNV ni en las fracturas vertebrales en este grupo. En cuanto al tratamiento con análogos de la vitamina D se encontró una reducción de la incidencia de FC del 82% (CR 0,18; IC 95% 0,05-0,67) en el grupo que recibió 1α -hidroxivitamina D₃ (alfacalcidol), comparado con los grupos placebo o que no recibieron tratamiento alguno, sin encontrarse disminución en el riesgo de FNV ni de fractura vertebral. Tampoco se encontraron efectos estadísticamente significativos en la reducción del riesgo con otros análogos diferentes al alfacalcidol. Así mismo, no hubo reducción del riesgo de fractura en los grupos que analizan vitamina D sola frente a placebo, vitamina D con calcio frente a calcio solo, vitamina D frente a calcio, ni en los grupos tratados con otros análogos diferentes al alfacalcidol con o sin calcio añadido. En cuanto a los efectos adversos del tratamiento, la hipercalcemia se notificó más frecuentemente en el grupo de tratamiento con vitamina D o cualquiera de sus análogos, ya sea con o sin calcio añadido, en comparación al grupo con placebo o con calcio solo (CR 2,35; IC 95% 1,59-3,47). El riesgo de hipercalcemia fue particularmente alto con el uso de calcitriol (1,25 dihidroxivitamin D) con un CR 4,41; IC 95% 2,14-9,09. Hubo además en este grupo que recibió vitamina D o cualquier análogo con o sin calcio añadido, un pequeño incremento de síntomas gastrointestinales, un aumento de la incidencia de cálculos renales o insuficiencia renal (CR 1,16; IC 95% 1,02-1,33),

pero se detectó una leve disminución en el riesgo de muerte, en comparación con los grupos que recibieron placebo o calcio solo (CR 1,16; IC 95% 0,93-1,01). Este hallazgo es congruente con la reducción encontrada en la incidencia de FC, ya que como hemos descrito previamente esta se asocia con una mortalidad del 25% al año.

No se encontró efectividad en la utilización de vitamina D sola, probablemente por tres motivos: la utilización de dosis insuficientes de vitamina D, la utilización de suplementos de vitamina D₂ en lugar de D₃ y el mal cumplimiento terapéutico. Por ello los autores sugieren la necesidad de realizar estudios con una dosis de al menos 1.100 UI diarias de vitamina D₃ en poblaciones de riesgo, con exposición solar baja, como ocurre en los ancianos institucionalizados. El estudio concluyó que la toma de 400-800 UI de vitamina D₃ junto con 1.000 mg de calcio diarios reduce la incidencia de FC, pero no disminuyó el riesgo del resto de fracturas. Parece que las dosis mayores de vitamina D son más efectivas en la prevención de fracturas.

El estudio más reciente es el publicado por el grupo DIPART⁴¹. Su objetivo fue valorar la eficacia de la vitamina D sola y la vitamina D combinada con calcio en la prevención de cualquier fractura (objetivo primario), fractura vertebral y FC (ambos como objetivos secundarios), evaluando además la influencia en esta eficacia de las dosis de vitamina D. En este estudio se utilizó el análisis de los datos individuales de cada paciente incluido, lo cual parece proporcionar, según sus autores, un poder estadístico mayor que el análisis realizado por resultados globales de los estudios³⁹, en determinar si los efectos del tratamiento se relacionan con las características individuales de cada paciente⁴².

Se incluyeron 7 estudios con 68.517 participantes de 70 años de edad media, siendo el 14,7% de ellos varones. Analizan los datos por mcg/d de vitamina D (400 UI) frente a 20 mcg/d (800 UI), toma diaria frente a otros intervalos, vía de administración oral frente a intramuscular y la administración conjunta o no de calcio. Estudian los factores asociados con el riesgo de fractura: edad, sexo, tratamiento hormonal o con bifosfonatos previo, o haber sufrido una fractura previa. Realizan un primer análisis de regresión logística para determinar los factores asociados con el riesgo de fractura.

En cuanto al efecto de la vitamina D con suplementos de vitamina D, con o sin calcio, no se encontró efecto protector del riesgo de fractura en cualquier localización en el grupo que recibió vitamina D sola, pero sí existía protección en el grupo que recibió vitamina D asociada con calcio, disminuyéndose el riesgo de fractura en un 8% (Hazard ratio [HR] 0,92; IC 95% 0,86-0,99). La estratificación por vía de administración favoreció a la vía oral frente a la intramuscular. En cuanto a la protección del riesgo de FC, existe efecto limitante en el grupo que recibió vitamina D con calcio, con una disminución del riesgo de FC del 16% (HR 0,84; IC 95% 0,70-1,01), sin encontrarse efecto protector en el grupo que recibió vitamina D sola. No se encontró efecto protector del riesgo de fractura vertebral ni en el grupo que recibió vitamina D sola, ni en el que se añadió calcio. En el subanálisis de eficacia por dosis sólo se encontró significativa la reducción del riesgo de padecer cualquier fractura con la dosis de 400 UI diarios de vitamina D asociada a calcio, sin encontrarse efecto protector con la dosis de 800 UI diarios, ya sea con o sin calcio añadido. Esto probablemente fue debido a que los estudios que usaron esta dosis estaban diseñados para alcanzar una mayor reducción del riesgo. La reducción del riesgo absoluto de cualquier fractura en el grupo vitamina D con calcio es del 0,5%, con una NNT de 213 en un seguimiento a tres años. En los mayores de 70 años la NNT es de 111 y la reducción del riesgo del 0,90%. En el grupo con fractura previa la NNT fue 82 con reducción del riesgo del 1,2%. Para la FC la reducción absoluta de riesgo fue 0,45% en los mayores de 70 años (NNT 255) y 0,2% en los que tienen fractura previa (NNT 548).

Estos resultados son congruentes con los estudios de Boonen et al³⁷, de Avenell et al⁴⁰ y de Tang et al³⁸. Este estudio no permite comparar la vitamina D sola con la vitamina D con calcio, sino cada intervención aislada con el placebo. Probablemente la suplementación conjunta de vitamina D con calcio sea más efectiva en inhibir la PTH y si utilizamos vitamina D sola se requieran mayores dosis para obtener este resultado¹⁰. Este estudio concluyó que la vitamina D, asociada a calcio, incluso a dosis bajas, reduce el riesgo de fractura de forma homogénea en todos los grupos etarios, en ambos sexos y en los grupos con y sin fractura previa.

Estos trabajos tan exhaustivos no habían resuelto la cuestión de si la vitamina D sola en dosis intermitentes era efectiva en la reducción de fracturas. En un estudio reciente⁴³ se evaluó si una dosis anual de 500.000 UI de colecalciferol oral en otoño o invierno reducía el riesgo de caídas y fracturas, mejorándose claramente el problema de la adherencia al tratamiento. Se realizó este ensayo doble ciego comparado con placebo en 2.256 mujeres mayores de 70 años que vivían en la comunidad, seguidas durante un período de 3 a 5 años. En el grupo de intervención se detectó un aumento del riesgo de fracturas del 26% (RR 1,26; IC 95% 1,00-1,59) y también un aumento del riesgo de caídas del 15% (RR 1,15; IC 95% 1,02-1,30). En un subgrupo aleatorio se realizó medición de los niveles de 25-hidroxitamina D, y en el grupo intervención los niveles se incrementaron hasta 120 nmol/l al primer mes, 90 nmol/l a los tres meses, permaneciendo más altos que en el grupo placebo al año. Este estudio concluyó que las dosis de carga anuales de colecalciferol por vía oral, se asociaron con un incremento del riesgo de caídas y fracturas, estando por lo tanto desaconsejadas.

En conjunto todos estos análisis indican que los suplementos de vitamina D y calcio son efectivos para prevenir las fracturas en los ancianos. La eficacia de los suplementos se incrementa con el grado de insuficiencia de vitamina D previa y con la edad. La adherencia al tratamiento es un factor limitante al analizar la eficacia de la suplementación en la mayoría de los ensayos clínicos. La adherencia al calcio parece ser menor que a la vitamina D, probablemente por síntomas gastrointestinales⁴⁴.

Recomendaciones sobre el tratamiento con vitamina D y calcio

Actualmente no existe un consenso global sobre las recomendaciones del tratamiento con vitamina D en el anciano, existiendo una abundante producción científica al respecto y no siempre congruente.

Como un primer acercamiento a las medidas a tomar para asegurar un nivel adecuado de vitamina D, la exposición solar es una pilar fundamental para asegurar una adecuada producción cutánea. La exposición de los brazos y piernas durante un periodo de entre 5 a 30 minutos (dependiendo de la estación, la latitud y la pigmentación cutánea) entre las 10 am y las 3 pm, dos veces a la semana, parece suficiente para asegurar una adecuada producción cutánea de vitamina D⁹. No hay que olvidar que la radiación ultravioleta es mutagénica y es el principal factor de riesgo para desarrollar carcinoma cutáneo⁶². Por ello, se recomienda no exponerse al sol de mediodía durante el verano. En un estudio de revisión del riesgo/beneficio de la exposición solar se recomienda la exposición del 18% de la superficie cutánea (brazos, manos y cara) entre 2 y 3 veces a la semana, a una dosis de la mitad a un tercio de la dosis mínima eritémica (sabiendo que esta varía dependiendo del tipo de piel entre los 210 J/m² para piel tipo I a 450 J/m² para piel tipo IV)⁴⁵. Si la exposición es más prolongada se recomienda entonces el uso de pantallas solares.

Las recomendaciones actuales del *Institute of Medicine* de Estados Unidos, en cuanto a la toma diaria de vitamina D son de 200 UI hasta los 50 años, 400 UI de 50 a 70 años y 600 UI a partir de 71 años⁴⁶. Con estas dosis no se suele alcanzar el nivel deseado de 25

hidroxivitamina D y son claramente escasas. Según un informe más reciente de este organismo, la dosis máxima tolerable de suplementación son 4.000 UI diarias. En este informe también se sugiere que un nivel de 25 hidroxivitamina D por encima de 20 ng/ml protegería al 97,5% de la población de sufrir una caída o una fractura⁶⁵. Las guías dietéticas Americanas recomiendan una toma diaria de 25 mcg (1.000 UI) de vitamina D en aquellas poblaciones en riesgo de déficit, es decir en los ancianos, en aquellos de piel oscura y en aquellos con baja exposición solar⁴⁷. Además, en el estudio de consenso comentado previamente, los autores estiman que la dosis requerida para alcanzar el nivel de 30 ng/ml (75 nmol/l) es de 800-1.000 UI diarias²³. Según otro consenso del grupo canadiense de estudio de la osteoporosis, muchos ancianos requieren una dosis mayor de 1.000 UI diarias para conseguir este objetivo. Según estas recomendaciones la dosis de 2.000 UI diarias son seguras y no requieren monitorización de niveles⁶³.

A pesar de estas recomendaciones, en la mayoría de estudios la prevalencia de la suplementación de vitamina D es baja. En el estudio de prevalencia de insuficiencia de vitamina D entre mujeres con diagnóstico de osteoporosis el 59,8% tomaban terapia con bifosfonato, raloxifeno, calcitonina, terapia hormonal sustitutiva o PTH. El 54,2% de ellas no tomaba ninguna forma de suplemento de vitamina D²². En un estudio de cohortes reciente⁴⁸ realizado entre 51.346 ancianos ingresados por fractura de cadera en 318 hospitales de EE.UU., se evaluó la administración de calcio y vitamina D u otros tratamientos frente a la osteoporosis durante la estancia hospitalaria. Sólo el 6,6% de pacientes recibió calcio y vitamina D, y el 7,3% recibió tratamiento con fármacos antiosteoporóticos u osteoformadores. El tratamiento ideal con un fármaco antiosteoporótico u osteoformador junto a calcio y vitamina D lo recibió únicamente el 2% de pacientes. El predictor más potente de recibir suplementos de calcio y vitamina D resultó ser el estar tratado con un fármaco antiosteoporótico u osteoformador.

En cuanto a las dosis de vitamina D requeridas el consenso más extendido es de 800 a 1.000 UI diarias. En una revisión reciente de la International Osteoporosis Foundation concluyen que que la dosis recomendable son 800-1.000 UI diarias, estimando prematura la recomendación de dosis mayores en el momento actual. En este mismo informe se concluye que en individuos con una buena exposición solar puede ser adecuada una dosis menor de 800 UI diarias, y que las dosis pueden llegar hasta 2.000 UI diaria en los individuos con obesidad, en los que tienen baja exposición solar (institucionalizados o confinados en el hogar) y en los procedentes de países con alto riesgo de deficiencia de vitamina D (Oriente medio o surasiáticos)⁶¹. En un estudio del grupo de Bischoff-Ferrari⁴⁹ se valoró el riesgo/beneficio de dosis mayores de vitamina D para alcanzar niveles de 25 hidroxivitamina D, basados en estudios de prevención de varios objetivos (caídas, fractura no vertebral, salud cardiovascular y cáncer colorrectal). En este estudio se requirieron dosis de 1.800-4.000 UI/d para alcanzar niveles de 25 hidroxivitamina D entre 75-110 nmol/l (30-45 ng/ml) que son los eficaces para disminuir los riesgos de los objetivos comentados previamente. Con estos niveles no existió riesgo de toxicidad asociada a hipercalcemia. En otro estudio de Aloia et al⁵⁰ se intentó determinar qué dosis de vitamina D₃ es necesaria para alcanzar niveles de 30 ng/ml de 25 hidroxivitamina D mediante un estudio prospectivo y doble ciego. La dosis media para alcanzar ese nivel de 25 hidroxivitamina D fue de 3.440 UI al día. No se observó hipercalcemia ni hipercalcemia en ningún paciente. La dosis requerida dependió de la variabilidad individual de respuesta y del nivel basal de 25 hidroxivitamina D. Si el nivel basal era mayor de 55 nmol/l (22 ng/ml) se necesitaron dosis diarias de 3.800 UI/d, y si era menor de 55 nmol/l se necesitaron dosis diarias de 5.000 UI/d para alcanzar ese nivel deseable de 75 nmol/l (30 ng/ml) de 25 hidroxivitamina D.

La mayoría de autores recomiendan suplementar en forma de colecalciferol. En Europa, a diferencia de EE.UU. donde se usa el

ergocalciferol (vitamina D₂), se utiliza colecalciferol (vitamina D₃) tanto en los preparados farmacológicos, como en la suplementación de los alimentos¹⁰. El colecalciferol parece más efectivo que el ergocalciferol en mantener los niveles de vitamina D. En la revisión de la Agencia para la Investigación de la Salud y la Calidad de los EE.UU.³⁶ se evidenció un mayor aumento de los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D con la vitamina D₃ en comparación con la vitamina D₂ en cualquier relación con varios dosis, entre ellos un aclaramiento más rápido de la vitamina D₂. En otro estudio se demostró que el colecalciferol tenía el doble de poder que el ergocalciferol en mantener los niveles de 25 hidroxivitamina D⁵¹. Por todo ello se sugiere que los estudios futuros se centren en utilización de colecalciferol, a pesar de que en otro estudio⁵² se demuestra una potencia similar entre ambos. De todas maneras en España no existen presentaciones que contengan ergocalciferol, recomendándose colecalciferol en la mayoría de la bibliografía disponible. Con una capacidad absorbente normal, por cada 40 UI diarias de colecalciferol recibidas se incrementa 0,3-0,4 ng/ml los valores de 25 hidroxivitamina D^{61,64}. Estos incrementos son mayores si se parte de niveles bajos. La frecuencia de la dosis parece ser menos importante que la dosis acumulada. En este sentido un estudio en ancianas tras fractura de cadera demostró que una dosis equivalente ya sea diaria, semanal o mensual, produjo incrementos similares en la concentración de 25 hidroxivitamina D⁵³, sin olvidar que las dosis de choque anuales se han relacionado con un incremento del riesgo de fracturas y caídas⁴³.

Parece existir un consenso en la necesidad de suplementar calcio y vitamina D a los siguientes grupos de riesgo⁵⁴:

- Pacientes con alto riesgo de insuficiencia de vitamina D, especialmente ancianos. Los factores asociados al déficit de vitamina D mayor edad, menor exposición solar, menor ingesta de pescados grasos, peor estado nutricional general, vivir solo y estar institucionalizado^{27,30}.
- Pacientes que reciben tratamiento para la osteoporosis, ya que todos los estudios de eficacia de fármacos antirresortivos y osteoformadores se han realizado con suplementos de vitamina D y calcio. Es decir a cualquier tratamiento para la osteoporosis se debe añadir vitamina D y calcio.
- Pacientes en tratamiento con glucocorticoides.

En los grupos de riesgo de déficit de vitamina D antes comentados se considera cada vez con mayor evidencia la necesidad de medir los niveles de 25 hidroxivitamina D y pautar tratamiento según las siguientes recomendaciones:

- Deficiencia (niveles 25 hidroxivitamina D < 20 ng/ml): 50.000 UI semanales de colecalciferol, durante 6 a 8 semanas. Una vez completado, seguir con 800-1.000 UI diarias^{10,52,55}.
- Insuficiencia (niveles 25 hidroxivitamina D 21-29 ng/ml): 800-1.000 UI diarias de colecalciferol. Con esta dosis generalmente se alcanza un nivel de 30 ng/ml en tres meses. Se debe individualizar dosis según monitorización de niveles ya que muchos ancianos requieren dosis mayores^{9,61}.
- Si existe malabsorción asociada, habitualmente se requieren dosis de hasta 10.000-50.000 UI diarias de colecalciferol en pacientes gastrectomizados o con malabsorción. Si no alcanzan niveles deseables se deben tratar con metabolitos ya hidroxilados que tienen una mejor absorción⁹.

Se deben medir los niveles de 25 hidroxivitamina D a los tres meses de iniciado el tratamiento⁶¹ siendo el objetivo conseguir niveles superiores a 30 ng/ml. Si se consigue un nivel adecuado, no es necesario repetir la determinación de niveles, según concluye una revisión reciente del grupo canadiense⁶³. Dada la prevalencia

tan elevada de déficit de vitamina D en la población anciana se hace necesaria una monitorización de la 25 hidroxivitamina D, estimándose oportuna una determinación anual. Esto es aún más evidente entre la población con más prevalencia del déficit, es decir, los institucionalizados, los confinados en el hogar y en los que se tiene alta sospecha de osteoporosis⁹.

El colecalciferol está disponible en España en presentación de 2.000 UI/ml en solución oleosa de 10 ml, y en multivitaminas de presentaciones (400, 800, 880 UI) en asociación con calcio a diferentes dosis. Además está disponible en presentación de ampollas de 200.000 UI por vía intramuscular (como medicación extranjera), pero como hemos comentado previamente, parece que se debe primar el uso de la vía oral. En cuanto a los derivados hidroxilados están disponibles el alfacalcidol (1 hidroxivitamina D₃) y el calcifediol (25 hidroxivitamina D₃).

La insuficiencia renal crónica (IRC) es común en los ancianos. En la IRC se reduce la conversión renal de la vitamina D a su forma activa (1, 25 dihidroxivitamina D) lo cual se asocia a hipocalcemia apareciendo hiperparatiroidismo secundario y osteodistrofia renal. Por ello en estos casos se debe utilizar calcitriol a dosis de 0,25 a 1 mcg/día. El calcitriol presenta un inicio de acción rápido y una vida media de sólo 6 h. Si se repone con calcitriol, no se puede monitorizar el status de vitamina D midiendo los niveles de 25 hidroxivitamina D. El paracalcitol es un derivado sintético de la vitamina D, con menos experiencia de uso en hiperparatiroidismo secundario asociado a la IRC, pero cuyo uso se está incrementando en esta indicación.

Existe también un consenso general en que la suplementación con vitamina D se debe ir asociada a la de calcio elemento. Esto se debe a que probablemente, como ya hemos comentado previamente, la vitamina D asociada al calcio sea la más efectiva en inhibir la PTH, la vitamina D sola¹⁰. En España la dosis diaria recomendada de calcio es de 1.200-1.500 mg⁵⁶, salvo que exista malabsorción, en cuyo caso se recomiendan hasta 4 gramos diarios. El calcio se absorbe mejor si se administra con las comidas. En los ancianos y especialmente los que estén en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o inhibidores H₂, es preferible la presentación en forma de citrato cálcico, que no depende del pH gástrico para la liberación de calcio elemento. Los suplementos de calcio interfieren la absorción de levotiroxina y de hierro, por lo que deben prescribirse en horarios diferentes.

Un problema ya mencionado es la adherencia al tratamiento, ya que un buen cumplimiento terapéutico se asocia a la eficacia del tratamiento, sobre todo en la reducción de fracturas. En este sentido se ha realizado un estudio en España para identificar los factores asociados con dicha adherencia al tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D. Se demostró una asociación positiva entre la adherencia al tratamiento y la actitud favorable frente al tratamiento, con la ausencia de problemas de tolerabilidad y con la ausencia de polifarmacia⁵⁷. Es por lo tanto importantísimo insistir al paciente en el cumplimiento estricto de las pautas terapéuticas explicando las consecuencias negativas derivadas de la falta de adherencia al tratamiento. En cuanto a los efectos secundarios de la suplementación con vitamina D, los casos de hipercalcemia e hipercalcemia encontrados en los estudios disponibles no son clínicamente relevantes³⁶. La intoxicación por vitamina D es extremadamente rara. Se asocia a niveles de 25 hidroxivitamina D superiores a 150 ng/ml y se presenta con hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipercalcemia secundarias⁶⁴. Se ha comprobado que una dosis de hasta 10.000 UI/día de vitamina D durante 5 meses no llega a causar toxicidad⁵⁸, por lo que parece que el tratamiento con vitamina D es seguro y muy beneficioso. Se asocia a toxicidad. Los pacientes con enfermedad granulomatosa son más sensibles a los niveles de vitamina D por encima de 30 ng/ml, debido a la producción extra de 1,25 dihidroxivitamina D por los macrófagos; aún así se recomiendan niveles entre 20-30 ng/ml, para evitar

en estos pacientes un hiperparatiroidismo secundario⁹. En varios estudios observacionales recientes se ha sugerido una posible asociación entre los niveles de 25 hidroxivitamina D por encima de 60 ng/ml con el riesgo de cáncer de páncreas y con la mortalidad por cualquier causa, sin olvidar que el diseño de estos estudios no permite asociar causa y efecto, requiriéndose para ello la realización de estudios longitudinales⁶⁴.

Los suplementos de sólo calcio, a diferencia de la seguridad de los suplementos de vitamina D, parecen estar asociados con un incremento del riesgo de infarto de miocardio, por lo tanto parece estar desaconsejada la utilización aislada de suplementos de calcio sin vitamina D, según se desprende de varios estudios y un metaanálisis reciente⁵⁹.

Actualmente las recomendaciones con mayor evidencia son las siguientes:

- Todos los ancianos sin una adecuada exposición solar deben tomar 1.200 mg de calcio elemental (Grado evidencia 2B)^{54,60}.
- Se debe tratar enérgicamente el déficit de vitamina D (niveles menores a 20 ng/ml) con 50.000 UI de colecalciferol durante 6 a 8 semanas y posteriormente 800-1000 UI diarias (Grado evidencia 1A)^{10,52,55}.
- Se debe tratar la insuficiencia de vitamina D con una dosis diaria de 800-1.000 UI de colecalciferol (Grado evidencia 2B)⁹.
- Se deben asociar 1.200-1.500 mg diarios de calcio a la vitamina D. En la mayoría de pacientes se puede utilizar carbonato cálcico durante las comidas, ya que así se mejora su absorción. Sin embargo, se recomienda citrato cálcico en aquellos que tomen inhibidores de la bomba de protones, inhibidores H₂ o los que presenten aclorhidria (Grado evidencia 1B)⁶⁰.

En conclusión el déficit de vitamina D es muy frecuente en los ancianos. Interviene en multitud de procesos que generan morbilidad y mortalidad en esta población. Es fácil de diagnosticar y el tratamiento es eficaz y barato. No deberíamos dejar de tratar esta patología en nuestros ancianos.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a World Health Organization study group. Geneva: WHO; 1994.(Technical Report Series 843).
2. Lippuner K, Johanson H, Kanis JA, Rizzoli R. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteopor Int*. 2009;20:1131-40.
3. Álvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone*. 2008;42:278-85.
4. Schurch MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Mineral Res*. 1996;11:1935-42.
5. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johanson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35:375-82.
6. Rizzoli R. Management of the oldest old with osteoporosis. *European Geriatric Medicine*. 2010;1:15-21.
7. Guideline for the prevention of falls in older people. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic surgeons Panel on fall prevention. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:664-672.
8. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:18-28.
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;377:266-81.
10. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs and Aging*. 2007;24:1017-29.
11. Aguado P, del Campo MT, Garcés MV, González-Casaús M, Bernard M, Gijón-Baños J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women

- from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: Their relationship with bone mineral density. *Osteopor Int*. 2000;11:739-44.
12. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293:2257-64.
13. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25 hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged \geq 60 y. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:752-8.
14. Wicherts IS, van Schoor NM, Visser M, Deeg DJ, Smit J, Knol DL, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2058-65.
15. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effects of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3 year randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2006;164:424-30.
16. Nagpal S, Na S, Rathnalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*. 2005;26:662-87.
17. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mok SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health*. 2006;96:252-61.
18. Liu PT, Stehger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311:1770-3.
19. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008;168:1629-37.
20. Autier P, Gaudini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:1730-7.
21. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Deboer IH, Chertow GM. Vitamin D deficiency and frailty in older Americans. *J Intern Med*. 2010;268:171-80.
22. Lips P, Hosking K, Lippuner JM, Wehren L, Maaluf G, Ragi-Eis S, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med*. 2006;260:245-54.
23. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteopor Int*. 2005;16:713-6.
24. MacLaghlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest*. 1985;76:1536-8.
25. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth B, Bentkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among postmenopausal women: a systematic review. *Q J Med*. 2005;98:667-76.
26. Zashhir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from NHANES III: *Ethn Dis*. 2005; 15(4 Suppl 5):S5-97-101.
27. Vaqueiro M, Baré ML, Antón E, Andreu E, Gimeno C. Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:648-50.
28. Van der Wielen RPJ, Löwik MRH, Van den Berg H, De Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*. 1995;346:207-10.
29. Harani V, Primatesta P. Vitamin D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: population survey. *Age Ageing*. 2005;34:485-91.
30. Larrosa M, Gatracós J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roque M. Prevalencia de hipovitaminosis D en un población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:611-4.
31. Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB, Platz A, Henschkowski J, Michel BA, et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone*. 2008;42:597-602. Epub 2007 Nov 28.
32. Larrosa M, Casado E, Gómez A, Moreno M, Berlanga E, Ramón J, et al. Déficit de vitamina D en la fractura osteoporótica de cadera y factores asociados. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:6-9.
33. LeBoff MS, Hawkes WG, Wolacki J, Yu-Yahiro J, Hurtwitz S, Magaziner J. Vitamin D deficiency and postfracture changes in lower extremity function and falls in women with hip fractures. *Osteoporos Int*. 2008;19:1283-90.
34. Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Hayami T, Endo E, Yazawa T, et al. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporos Int*. 2006;17:1608-14.
35. Gallagher SJ, McQuillan C, Harkness M, Finlay F, Gallagher AP, Dixon T. Prevalence of vitamin D inadequacy in Scottish adults with non-vertebral fragility fractures. *Cur Med Res Opin*. 2005;21:1355-61.
36. Agency for Healthcare Research and Quality. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Department of Health and Human Services. *Disponible en*: <http://ahrq.gov/clinic/tp/vitadtp.htm>. August 2007.
37. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplements: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1415-23.
38. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:657-66.
39. Bischoff-Ferrari HA, Wille WC, Wang JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of Nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009;169:551-61.
40. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD000227.

41. The DIPART (vitamin D individual patient analysis of randomized controlled trials) group. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ*. 2010; 340:b5463 doi: 10.1136/bmj.b5463.
42. Lambert PC, Sutton AJ, Abrams KR, Jomnes DR. A comparison of summary patient-level covariates in meta-regression with individual patient data analysis. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:86-94.
43. Sanders KM, Stuart AL, Williamsom EJ, Simpson JA, Kotovick MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fracture in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1815-22.
44. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, Pherson GC. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in the elderly (Randomized evaluation of calcium or vitamin D RECORD): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1621-8.
45. Reichrath J, Nürnberg B. Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development. *Dermato-Endocrinology*. 2009;5:253-61.
46. Food and nutrition Board of the Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, fluoride. Washington DC: National Academy Press; 2000 p. 250-287.
47. Johnson MA, Kimling MG. Vitamin D, aging and the Dietary Guidelines for Americans. *Nutr Rev*. 2006;64:410-21.
48. Jennings LA, Auerbach AD, Maselli J, Pekow PS, Lindenauer PK, Lee SJ. Missed opportunities for osteoporosis treatment in patients hospitalized for hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:650-7.
49. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willet WC. Best risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int*. 2010;21:1121-32.
50. Aloia JF, Patel M, DiMaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mickhail M, et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr*. 2008;7:1952-8.
51. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, DiErasmo E, et al. Short and long term variations in serum calciotropic hormones alter a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3015-20.
52. Holc KMF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25 hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:677-81.
53. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3430-5.
54. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis: a clinical update. *J Intern Med*. 2006;259:539-52.
55. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*. 1998;351:805-6.
56. González J, Guañabens N, Gómez C, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusicas, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de investigación Osea y del Metabolismo mineral. *Rev Clin Esp*. 2008;208(Supl 1):S1-24.
57. Sanfelix-Genovés J, Gil Guillén VF, Orozco Beltrán D, Giner Ruiz V, Petrusa Martínez S, Reig Moya B, et al. Factores determinantes de la adherencia al tratamiento con suplementos de calcio y/o vitamina D comunicados por pacientes con osteoporosis. *Drug Aging*. 2009;26:861-9.
58. Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D3 is probably much higher than is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90:575-9.
59. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grew A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c3691 doi: 10.1136/bmj.c3691.
60. Recker RR, Cannata JB, del Pino J, Diaz Curiel M, Nogués y Siolán X, Valdés C. Papel del calcio y la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;1:61-71.
61. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendation for older adults. *Osteopor Int*. 2010;21:1151-4.
62. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Veith R, Lips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Mol Biol*. 2007;103:204-5.
63. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting S, Leslie W, Cole D, et al. Vitamin D in adult health and disease a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ*. 2010;182:E610-8.
64. Rose CJ. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364:248-54.
65. IOM report on calcium and vitamin D. Washington DC: Institute of Medicine 2010. Disponible en: <http://www.iom.edu/vitaminD>.