

VITAMINA D: EVIDENCIAS Y CONTROVERSIAS

Sumario

- Introducción
- Metabolismo de la vitamina D
- Niveles séricos y Cantidad Diaria Recomendada de vitamina D
- ¿Cuándo está indicado medir niveles séricos de vitamina D?
- Tratamiento del déficit de vitamina D
- Vitamina D y fracturas óseas
- Vitamina D y prevención de caídas
- Vitamina D y mortalidad
- Vitamina D y cáncer
- Vitamina D en hipertensión y enfermedades cardiovasculares
- Vitamina D en otras situaciones
- Vitamina D profiláctica en niños
- Conclusiones

INTRODUCCIÓN

La vitamina D está de moda en los artículos científicos y es que esta vitamina liposoluble, además de ser un micronutriente esencial, debe considerarse como una hormona involucrada en un complejo sistema endocrino que regula la homeostasis mineral, protege la integridad del esqueleto y modula el crecimiento y la diferenciación celular en una amplia variedad de tejidos⁽¹⁾. Se han publicado varios estudios que señalan que una gran parte de la población presenta déficit de vitamina D. Así, en un estudio realizado en España en población ambulatoria mayor de 64 años sin factores de riesgo conocidos de hipovitaminosis, la prevalencia de hipovitaminosis (definida como niveles de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) <25 ng/ml) fue del 87%⁽²⁾. En otro estudio, el 61% de estudiantes universitarios jóvenes y sanos de Canarias presentaban déficit o insuficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D <30 ng/ml) y el 32% niveles inferiores a 20 ng/ml⁽¹⁾.

Por otra parte, cada vez son más frecuentes las noticias sobre los posibles beneficios de la vitamina D más allá del tratamiento del raquitismo, la osteomalacia o del tratamiento de la osteoporosis. Así, se han sugerido posibles beneficios en la reducción del cáncer, en la función muscular, en el sistema inmune, en las enfermedades cardiovasculares, en el sistema metabólico o incluso en la reducción de la mortalidad^(3,4).

La principal fuente de vitamina D proviene de la exposición de la piel a la luz solar. Sólo una pequeña parte proviene de la ingesta. Está presente en pescados grasos (arenque, salmón, caballa), en la yema de los huevos, carne y en algunos alimentos fortificados (algunas leches, zumos, cereales...)^(5,6). Normalmente, el déficit de vitamina D se asocia a exposición al sol inusualmente baja, combinada con ingesta pobre de alimentos que contienen vitamina D o procesos que cursan con malabsorción de las grasas⁽⁷⁾.

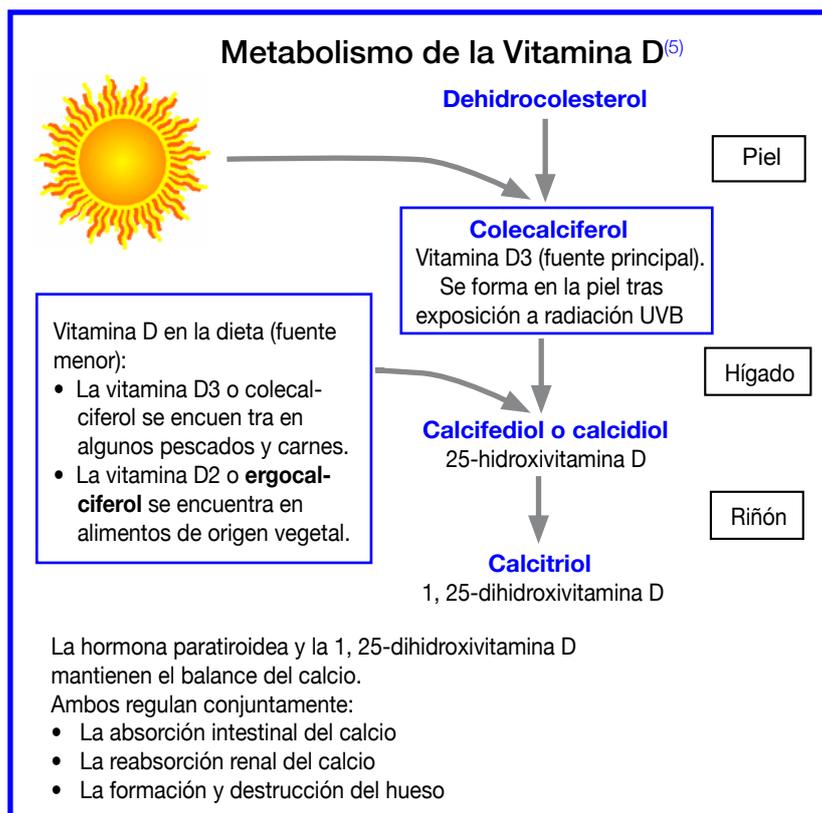
«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

sición al sol inusualmente baja, combinada con ingesta pobre de alimentos que contienen vitamina D o procesos que cursan con malabsorción de las grasas⁽⁷⁾.

Los factores que pueden influir en los niveles de vitamina D son:

- La exposición solar. Se deben tener en cuenta diversos aspectos además del tiempo de exposición (cada vez se pasa más tiempo en el interior de los edificios) como son: la estación del año (se estima que los niveles de 25(OH)D descienden un 20% desde finales de verano a pleno invierno)⁽⁶⁾, la latitud (en áreas por encima de los 40° de latitud, generalmente no se alcanza este umbral en invierno y debe almacenarse suficiente vitamina D durante el resto del año), factores climatológicos como la nubosidad y la contaminación. También influyen la superficie corporal expuesta y la protección solar, por lo que hay que tener en cuenta tanto el uso de cremas solares protectoras como la ropa (atención a la mayor superficie corporal cubierta por motivos culturales, el uso de velo en inmigrantes...). La pigmentación de la piel es uno de los factores más importantes, ya que afecta al tiempo necesario para producir vitamina D; así, los individuos de piel oscura necesitan entre 3-4 veces más de exposición solar para alcanzar los mismos niveles de vitamina D que los de piel clara⁽⁶⁾.

- Las enfermedades asociadas con malabsorción de las grasas como la celiaquía, la enfermedad inflamatoria intestinal, la insuficiencia pancreática, la fibrosis quística o la colestasis hepática se asocian con concentraciones séricas bajas de vitamina D. Las enfermedades hepática y renal pueden impedir la adecuada hidroxilación de la vitamina D a sus formas activas y causar déficit de vitamina D^(5,7).
- La administración de determinados fármacos como los antiepilépticos (ej. fenobarbital, fenitoína), rifampicina, antirretrovirales o corticoides a largo plazo, se ha asociado también a niveles bajos de 25(OH)D. Debido a que la vitamina D es liposoluble, el orlistat y la colestiramina pueden reducir su absorción, por lo que se recomienda no administrarlos juntos^(8,9).
- Los niños alimentados exclusivamente con lactancia materna y los ancianos que viven en residencias, así como las personas con obesidad, son grupos poblacionales con mayor riesgo de déficit de vitamina D⁽⁹⁾.



Niveles séricos y Cantidad Diaria Recomendada de vitamina D

El nivel de 25(OH)D es el mejor indicador del estado global de vitamina D ya que refleja el total de vitamina D obtenido tanto de la ingesta como de la exposición solar y de la conversión de los depósitos adiposos hepáticos⁽⁸⁾. Sin embargo, existe controversia sobre las concentraciones séricas de 25(OH)D que se asocian a déficit (p. ej. para desarrollar raquitismo), a salud ósea adecuada y a estado de salud óptimo y los niveles de corte no se han desarrollado por un proceso de consenso específico⁽⁹⁾. Muchas publicaciones recientes consideran el nivel establecido por consenso de 30 ng/ml como nivel de corte para establecer nivel suficiente, y valores entre 21 y 29 ng/ml de 25(OH)D como déficit relativo⁽⁸⁾.

En el año 2011, y tras la revisión de la literatura científica disponible, el Institute Of Medicine (IOM) concluye que niveles de 25(OH)D de 20 ng/ml cubrirían los requerimientos del 97,5% de la población y este **nivel de corte de 20 ng/ml sería el valor útil para los profesionales sanitarios en el manejo de los pacientes en la práctica clínica**. Para niveles séricos de 25(OH)D superiores los datos son escasos, sobre todo en cuanto a los efectos a largo plazo de concentraciones altas mantenidas, y es prudente un margen de seguridad para las recomendaciones de salud pública. Por último, señalan el valor de 50 ng/ml como límite para la aparición de potenciales efectos adversos. El informe señala además, que atendiendo a estos niveles de corte, se ha podido dar una sobreestimación de la prevalencia del déficit de vitamina D⁽¹⁰⁾.

En este mismo informe, el IOM actualiza los valores de la Cantidad Diaria Recomendada (CDR) de vitamina D. Se define la CDR como la dosis mínima que se debe consumir de un nutriente para mantenerse sano. La CDR de la vitamina D es⁽¹⁰⁾:

- 400 UI/día para menores de 1 año
- 600 UI/día para edades comprendidas entre 1 y 70 años, incluidos embarazo y lactancia
- 800 UI/día para adultos mayores de 70 años

El límite tolerable de vitamina D establecido por el IOM es de 4.000 UI/día; algo menor para niños menores de 9 años.

A efectos prácticos, hay que tener en cuenta que la información nutricional que consta en la etiqueta de los alimentos está redactada según la legislación vigente a nivel de la Unión Europea que establece que la CDR de vitamina D son 200 UI.

la exposición solar y una dieta equilibrada proporcionan niveles adecuados de vitamina D a la mayor parte de la población

Según el IOM, la evidencia sugiere que **la mayoría de los individuos alcanzan las necesidades de ingesta (CDR) recomendadas** para obtener niveles de 25(OH)D de al menos 20 ng/ml, incluso en condiciones de mínima exposición al sol⁽¹⁰⁾.

Las dosis excesivas de vitamina D en los adultos pueden provocar intoxicación. Los síntomas de la intoxicación aguda se deben a la hipercalcemia e incluyen confusión, poliuria, polidipsia, anorexia, vómitos y debilidad muscular. Una intoxicación a largo plazo puede derivar en desmineralización ósea y dolor^(5,7).

¿Cuándo está indicado medir niveles séricos de vitamina D?

No se recomienda el cribado poblacional de déficit de vitamina D. La medida de los niveles séricos de 25(OH)D podría ser apropiada en determinadas circunstancias⁽¹¹⁾:

- Grupos de riesgo de déficit de vitamina D (ver introducción).
- Cuando hay síntomas clínicos de raquitismo en niños u osteomalacia en adultos.
- Podría estar indicada en adultos o niños con dolor óseo, niveles elevados de fosfatasa alcalina o PTH y niveles bajos de calcio o fósforo.
- También podrían beneficiarse las personas de edad avanzada, con osteoporosis o con riesgo aumentado de caídas o fracturas.

No está indicado medir niveles de vitamina D en la población general

Proporcionar a todos los grupos de riesgo de déficit de vitamina D suplementos de dosis adecuadas de esta vitamina puede hacer que no sean necesarias las determinaciones analíticas (el precio por determinación es de unos 6-7 €). En todo caso, no hay evidencias de beneficio de medir niveles de 25(OH)D en la población asintomática⁽¹¹⁾.

Tratamiento del déficit de vitamina D⁽¹²⁾

La dosis necesaria de vitamina D depende de la causa y la severidad del déficit. En pacientes sin problemas de malabsorción, por cada 100 UI administradas de vitamina D₃, se observa un incremento sérico de 25(OH)D de 0,7-1 ng/ml (con incrementos mayores en individuos con niveles basales más bajos).

Las pautas pueden ser variadas, ya que la frecuencia de administración parece ser menos importante que la dosis total acumulada. Así, pautas de 1.500 UI de vitamina D diarias producen incrementos séricos de 25(OH)D semejantes a 10.500 UI semanales o 45.000 UI mensuales. No se recomienda utilizar megadosis anuales, ya que se han asociado con aumento de caídas y fracturas en ancianos.

En la práctica se puede tratar:

- En pacientes con niveles de 25(OH)D menores de 20 ng/ml, con 50.000 UI/semana, durante 6-8 semanas, y después dosis de mantenimiento, habitualmente de 800 UI/día, suficientes para mantener niveles adecuados de 25 (OH)D. No se ha establecido si esta pauta es mejor que el tratamiento diario o mensual.
- En mujeres embarazadas no se ha establecido la seguridad de esta pauta, por lo que se recomienda tratar el déficit de vitamina D con dosis más bajas, de 600-800 UI diarias.
- En enfermedades asociadas a malabsorción, la dosis y la duración del tratamiento dependerán de la capacidad de absorción. Pueden ser necesarias dosis más altas de vitamina D, de hasta 10.000 a 50.000 UI/día. Si con estas dosis no se corrige el déficit pueden ser necesarios metabolitos hidroxilados de vitamina D, que se absorben más rápido, y la exposición al sol o a lámparas solares.

En individuos sanos que reciben suplementos de 600-800 UI de vitamina D, no es necesario monitorizar los niveles séricos de 25(OH)D; sin embargo, en pacientes en tratamiento por deficiencia de vitamina D, para verificar que se han conseguido niveles adecuados de vitamina D, se pueden medir los niveles pasados tres o cuatro meses del inicio del tratamiento. Pueden ser necesarios ajustes de la dosis de vitamina D y posteriores medidas de los niveles séricos.

Los medicamentos comercializados con vitamina D están disponibles en el siguiente enlace: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi04/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_20_n_2_Tabla%20medicamentos.pdf

Vitamina D y fracturas óseas

La vitamina D es esencial para la absorción normal del calcio en el intestino y tiene un papel fundamental en la mineralización del hueso⁽⁸⁾.

Los estudios sobre asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D y fracturas óseas han tenido resultados contradictorios^(13,14,15,16,22). Además no están exentos de limitaciones: en general se ha evaluado el efecto en resultados óseos de los suplementos de vitamina D asociados a calcio, por lo que resulta difícil separar los efectos atribuibles específicamente a la vitamina D. Por otra parte, en muchos casos se desconocen los niveles basales de vitamina D (dieta, exposición solar, suplementos...) o de la ingesta de calcio de los pacientes incluidos en los distintos estudios. Los estudios sugieren que el calcio administrado junto con vitamina D puede reducir el riesgo de fracturas, aunque el efecto es pequeño⁽²¹⁾ y se observa básicamente en pacientes institucionalizados. No está claro el beneficio de la administración de la vitamina D sola sin calcio.

En la población de bajo riesgo de fractura, es apropiado recomendar un aporte suficiente de calcio y de vitamina D. Se pueden considerar los suplementos en los casos de poco aporte de calcio en la dieta o baja exposición a la luz solar.

En pacientes con riesgo alto de caídas y fracturas, así como en pacientes institucionalizados, parece razonable suplementar la dieta con una dosis mínima de 800 UI/día de vitamina D y 1.000-1.200 mg/día de calcio. Estas recomendaciones incluyen a pacientes tratados con bisfosfonatos u otros tratamientos para la osteoporosis, ya que en todos los ensayos con estos fármacos se administran estos suplementos⁽¹⁷⁾.

Vitamina D y prevención de caídas

Hay evidencia de que el déficit o la insuficiencia de vitamina D es común entre las personas de edad avanzada⁽¹⁷⁾. Una revisión sistemática sugiere que los suplementos de vitamina D a dosis elevadas de 700 a 1.000 UI al día, pero no a dosis menores, pueden reducir el riesgo de caídas en adultos de edad avanzada⁽¹⁸⁾ y además han demostrado un efecto beneficioso en el equilibrio y en la fuerza muscular⁽¹⁹⁾. En otra revisión sistemática se concluye que diversas intervenciones clínicas, entre ellas la suplementación con vitamina D, el ejercicio o los programas de terapia física, pueden reducir las caídas⁽²⁰⁾.

Por todo ello, tal como se ha señalado en el apartado anterior, en pacientes con alto riesgo de caídas puede ser razonable suplementar la dieta con calcio y vitamina D.

Vitamina D y mortalidad

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis realizados para valorar el posible efecto preventivo de la vitamina D sobre la mortalidad han tenido resultados variables. Una reciente revisión Cochrane concluye que la vitamina D, en su forma de colecalciferol (D3), parece reducir la mortalidad, sobre todo en mujeres ancianas que probablemente tienen déficit de vitamina D y un riesgo incrementado de fracturas y caídas (NNT= 200, dos años de tratamiento). La vitamina D, en sus formas de ergocalciferol (D2), alfalcidol y calcitriol, no tuvo efecto sobre la mortalidad y se asoció en algunos casos a hipercalcemia⁽⁴⁾.

Vitamina D y cáncer

A pesar de que la teoría de que la vitamina D posee un efecto protector contra el cáncer tiene plausibilidad biológica (el calcitriol promueve la diferenciación celular, inhibe la proliferación de células cancerígenas y tiene propiedades antiinflamatorias, proapoptóticas y antiangiogénicas), no se ha probado su papel en la prevención del cáncer o en su regresión^(21,22,23). Hacen falta ensayos aleatorizados, ya que la evidencia actual está basada en resultados de estudios observacionales.

Vitamina D en hipertensión y enfermedades cardiovasculares

Algunos estudios han sugerido la asociación entre niveles bajos de vitamina D y el aumento de la actividad de la renina plasmática, la calcificación arterial coronaria, la elevación de la presión arterial y las enfermedades cardiovasculares^(3,24,25,26). Los resultados han sido poco concluyentes o contradictorios. No hay una evidencia clara que indique que los suplementos de vitamina D tengan un papel en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Vitamina D en otras situaciones

En adultos hay evidencias que sugieren que la vitamina D juega un papel importante en el mantenimiento de la inmunidad y se la ha relacionado con la prevención de algunas enfermedades como las infecciosas, enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, artritis reumatoide), enfermedades neuropsicológicas y la diabetes mellitus tipo 1 y 2, entre otras. La mayoría de estas asociaciones provienen de estudios epidemiológicos ecológicos que relacionan estas patologías con poblaciones expuestas a baja radiación solar o estudios en los que se observa menor incidencia de estas patologías en poblaciones que reciben suplementos o que tienen mayores niveles séricos de vitamina D. Sin embargo, no se ha establecido una clara asociación causal; se precisan más estudios para analizar las variables de confusión y ajustar el riesgo atribuible a cada factor, por lo que la evidencia es insuficiente para realizar recomendaciones^(3,10,21,28).

Vitamina D profiláctica en niños

El déficit de vitamina D puede provocar osteomalacia y raquitismo en los niños. El raquitismo estaba prácticamente erradicado en los países industrializados desde que a finales del siglo XIX se descubrió que la exposición al sol y el aceite de hígado de bacalao prevenían y curaban el raquitismo. Sin embargo, en las últimas décadas en los países occidentales se han publicado series de casos en los que se observan tanto niveles bajos de 25(OH)D en niños y adolescentes como casos de raquitismo, fundamentalmente asociados a exposición insuficiente a la luz solar, unida a una ingesta escasa de vitamina D. En un estudio realizado en el Reino Unido en el año 2006 la incidencia de raquitismo fue de 7,5 por 100.000 niños menores de 5 años; en los niños clasificados como «blancos» la incidencia fue 24 veces menor⁽²⁷⁾.

Hay pocos ensayos publicados sobre intervenciones para prevenir el raquitismo nutricional en niños. Una revisión Cochrane concluye que debido a los aspectos fisiopatológicos, a la alta frecuencia de raquitismo nutricional y a la favorable relación entre riesgos y beneficios, es razonable ofrecer medidas preventivas (vitamina D o calcio) a todos los niños hasta los dos años de edad⁽²⁷⁾.

La Asociación Americana de Pediatría, así como la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, recomiendan que todos los niños sanos nacidos a término, incluidos los adolescentes, tengan un aporte de por lo menos 400 UI de vitamina D al día desde el momento de su nacimiento^(6,28).

Las recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria en cuanto a necesidad de suplementación a niños y adolescentes con vitamina D son⁽²⁸⁾:

- El contenido de vitamina D en la leche humana es bajo, por lo que los niños menores de un año alimentados exclusivamente con leche materna necesitan suplementos de vitamina D, iniciando su administración en los primeros días de vida. Las formulas artificiales de lactancia contienen aproximadamente 400 UI/litro de vitamina D, por lo que también los niños alimentados con fórmulas necesitarán suplementos de 400 UI/día de vitamina D hasta que sean capaces de tomar un litro de fórmula al día.
- Los niños prematuros menores de un año de edad corregida, precisan una ingesta de vitamina D de 200 UI/kg/día hasta un máximo de 400 UI/día.
- Tras la fase de lactancia, los niños o adolescentes que tengan factores de riesgo de déficit de vitamina D y que no obtengan 400 UI/día con la ingesta de un litro de leche enriquecida o alimentos enriquecidos o una adecuada exposición solar, deben recibir un suplemento de vitamina D de 400 UI/día.
- A los niños mayores de un año o adolescentes, de forma general, se les recomienda para la adecuada producción de vitamina D la exposición al sol sin protección solar durante 10-15 minutos al día teniendo el rostro y parte de los brazos al descubierto durante la primavera, el verano y el otoño. En invierno por encima de 40° de latitud norte no se producirá vitamina D. Parece adecuada la suplementación con vitamina D en niños expuestos poco al sol o que lo hacen con protección solar, niños que llevan el cuerpo cubierto por motivos culturales o niños de piel oscura.

Para la administración de vitamina D en niños está comercializado como monofármaco, la Vitamina D3 Kern Pharma solución oleosa® (Vitamina D3: 2.000 UI/ml). Cantidad equivalente a 400 UI= 6 gotas.

Equivalencias de interés:

- 1 ng/ml de 25(OH)D = 2,5 nmol/l
- 1 mcg de vitamina D3 equivale a 40 UI
- 1 mcg de vitamina D2 equivale a 60 UI

CONCLUSIONES

- No hay evidencias de los beneficios de medir niveles séricos de 25(OH)D en la población asintomática. Puede ser útil en población de riesgo.
- Las mejores evidencias sobre los beneficios de los suplementos de vitamina D se dan en la prevención de fracturas y caídas. En pacientes con riesgo alto de caídas y fracturas y en pacientes institucionalizados es razonable suplementar la dieta con una dosis mínima de 800 UI de vitamina D y 1.000-1.200 mg de calcio al día.
- Los resultados de los estudios no son concluyentes para recomendar suplementos de vitamina D en la protección contra las enfermedades del corazón, el cáncer, las enfermedades autoinmunes, la diabetes o la depresión.
- En los niños en los que no se pueda asegurar la obtención de 400 UI de vitamina D al día a través de la ingesta y la exposición solar, se debe valorar la administración de suplementos de 400 UI/día.

BIBLIOGRAFÍA

- González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco M, et al. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España). *Endocrinol Nutr*. 2011;58(6):267-73. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/endocrinologia-nutricion-12/elevada-prevalencia-hipovitaminosis>
- Vaqueiro M, Baré M, Anton A, Andreu E, Moya A, Sampere R, et al. Hipovitaminosis D asociada a exposición solar insuficiente en la población mayor de 64 años. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(8):287-91. Disponible en: <http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/pdf/2/2v129n08a13109116pdf001.pdf>
- Bouillon R, Rosen CJ. Vitamin D and extraskkeletal health. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-and-extraskkeletal-health?source=search_result&search=vitamin+d+estraeskeletal&selectedTitle=1%7E150 (Accedido 25 Enero 2012).
- Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD007470. DOI: 10.1002/14651858.CD007470.pub2. Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/WileyPDF/EN/CD007470.pdf>
- Joshi D, Center JR, Eisman JA. Vitamin D deficiency in adults. *Australian Prescriber*. 2010;33(4):103-6. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/upload/pdf/articles/1118.pdf> (Accedido 25 Enero 2012).
- Wagner CL, Greer FR, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics*. 2008;122:1142-52. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/122/5/1142.full.pdf+html>
- Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. *Uptodate*. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d?view=print> (Accedido 25 Enero 2012).
- Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364:248-54. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp1009570>
- NIH Office of Dietary Supplements. Dietary supplement fact sheet: Vitamin D. Disponible en: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminD.asp> (Accedido 25 Enero 2012).
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D From the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol & Metab*. 2011;96(1):53-8. Disponible en: <http://jcem.endojournals.org/content/96/1/53.full.pdf+html>
- Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and who to treat. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(8):752-8. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2912737/pdf/mayoclinproc_85_8_009.pdf
- Dawson-Hughes B. Treatment of vitamin D deficiency in adults. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-vitamin-d-deficiency-in-adults?view=print> (Accedido 25 Enero 2012).
- The vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials (DIPART) group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ*. 2010;340:b5463. Disponible en: http://www.bmj.com/highwire/filestream/340011/field_highwire_article_pdf/0.pdf
- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub3. Copyright© 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. (Accedido 25 Enero 2012). Disponible en: http://www.vitaminwiki.com/tiki-download_wiki_attachment.php?attId=493
- Bischoff-Ferrari HA, Willett W C, Wong J B, Stuck A E, Staehelin H B, Orav E J, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):551-61. Disponible en: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/169/6/551>
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:657-66. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0140673607613427/1-s2.0-S0140673607613427-main.pdf?_tid=3dd352b3dca20fb0284895acb42dd64a&acdnat=1332149922_74fe354d02239175192552a48a7f5afd
- Me ReC Rapid Review. Vitamine D alone may not prevent fractures. Disponible en: <http://www.npc.nhs.uk/rapidreview/?p=1052&print=1> (Accedido 25 Enero 2012).
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of Vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692. Disponible en: http://www.bmj.com/highwire/filestream/392958/field_highwire_article_pdf/0.pdf
- Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:2291-2300. Disponible en: http://www.healthinaging.org/agingintheknow/research/VitaminD_Supplementation-Dec2011.pdf
- Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R. Primary Care-Relevant Interventions to prevent falling in older adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2010;153:815-25. Disponible en: <http://www.annals.org/content/153/12/815.full.pdf+html>
- Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer: ready for prime time? *N Engl J Med*. 2011;364:1385-87. Disponible en: http://vitaminwiki.com/tiki-download_wiki_attachment.php?attId=497
- Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: An Updated Meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155(12):827-38. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf12/vitaminD/vitDart.htm>
- Helzlsouer KJ et al. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol*. 2010;172:4-9. Disponible en: <http://aje.oxfordjournals.org/content/172/1/4.full.pdf+html>
- Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkhatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1931-42. Disponible en: <http://www.natap.org/2011/HIV/jc20110398full.pdf>
- Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med*. 2010;152:315-23. Disponible en: <http://www.annals.org/content/152/5/315.abstract>
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med*. 2010;152:307-14. Disponible en: <http://www.annals.org/content/152/5/307.short>
- Lerch C, Meissner T. Intervenciones para la prevención del raquitismo nutricional en niños nacidos a término (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.) (Accedido 25 Enero 2012).
- Alonso Diaz C, Ureta Velasco N, Pallás Alonso CR. Grupo PrevInfad Infancia y Adolescencia. Vitamina D profiláctica. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2010;12:495-510. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/pap/v12n47/infancia.pdf>

Fecha de la revisión bibliográfica: enero de 2012

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: farmacovigilancia@osakidetza.net

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME / MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Itxasne Gabilondo, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



OSASUN ETA KONTSUMO SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X