

Vitamina D. Consenso colombiano de expertos

David Vásquez-Awad¹, Carlos Alberto Cano-Gutiérrez², Armando Gómez-Ortiz³, Miguel Ángel González⁴, Renato Guzmán-Moreno⁵, José Ignacio Martínez-Reyes⁶, Oscar Rosero-Olarte⁷, Camilo Rueda-Beltz⁸, Jorge Luis Acosta-Reyes⁹

Resumen

La Vitamina D ha adquirido importancia no solo por su conocido papel en el mantenimiento de la masa ósea, sino por la evidencia reciente que vincula su deficiencia con patologías cardiovasculares, metabólicas, gineco-obstétricas, oncológicas e infecciosas entre otras. Se han considerado normales niveles por encima de 30 ng/mL y hay una relación inversamente proporcional entre los niveles de Vitamina D y la presencia de patologías diversas, entre las cuales se destacan las osteomusculares que ofrecen más contundencia de la relación en la evidencia.

Por eso, la evaluación de los niveles de Vitamina D en población de alto riesgo y el tratamiento de la hipovitaminosis constituyen medidas que el personal de salud debe realizar. La identificación de esta población y la revisión de los esquemas de suplementación representan los objetivos primordiales de este consenso. En forma de sugerencias y recomendaciones, pensando en el impacto que el documento pueda tener en la salud pública, se presenta el *Consenso colombiano de Vitamina D* que contó con la participación de especialistas de siete ramas de la medicina y la implementación de la técnica Delphi, técnica mundialmente aceptada para este tipo de ejercicios académicos.

Palabras clave: Vitamina D, osteoporosis, menopausia, osteomalacia, masa ósea, fracturas por fragilidad.

- ¹ MD., Esp. Ginecología y obstetricia, Epidemiología, Densitometría clínica (ISCD) y Seguridad Social. Miembro honorario, Asociación Colombiana de Menopausia. Miembro del Consejo, Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. Miembro de Número y Secretario General, Academia Nacional de Medicina de Colombia. Bogotá, Colombia.
- ² MD., Esp. Geriátrica. Director del Instituto de envejecimiento, Pontificia Universidad Javeriana. Jefe de la Unidad de Geriátrica, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.
- ³ MD., Esp. Medicina interna, Esp. Cardiología no invasiva. Director del Servicio de Cardiología no Invasiva y Cardiología Clínica, Centro Médico Almirante Colón. Profesor asociado, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.
- ⁴ MD., Esp. Ortopedia y traumatología, Esp. Ortopedia Geriátrica. Secretario y Tesorero, Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM). Presidente del Capítulo de Tumores Óseos y Enfermedades Metabólicas, Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SCCOT). Bogotá, Colombia.
- ⁵ MD., Esp. Medicina interna, Esp. Reumatología. Investigador clínico. Profesor titular de Inmunología y Medicina Interna, Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Director científico, Instituto de enfermedades autoinmunes Renato Guzmán (IDEARG). Bogotá, Colombia.
- ⁶ MD., Esp. Medicina interna, Esp. Oncología. Jefe de Oncología, Clínica Los Nogales. Oncólogo, Hospital Central de la Policía Nacional. Médico asesor nacional de Oncología, EPS Coomeva. Bogotá, Colombia.
- ⁷ MD., Esp. Medicina interna, Densitometría clínica (ISCD) y Endocrinología. Director Médico, Osteollanos Centro de investigación en Osteoporosis. Villavicencio, Colombia.
- ⁸ MD., Esp. Ginecología y obstetricia, Esp. Menopausia. Profesor Clínico y Miembro del grupo de Investigación en Salud Sexual y Procreativa, Universidad de la Sabana. Representante de Colombia ante IMS-CAMS. Bogotá, Colombia.
- ⁹ MD., MSc. Epidemiología clínica. Profesor, Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

Vitamin D Colombian expert consensus

Abstract

Vitamin D has been gaining importance not only because of its role in bone mass preservation but for recent evidence that links its deficiency with cardiovascular, metabolic, oncologic, infectious, gynecological, and obstetric pathologies, among others. Levels above 30 ng/mL are considered normal, and there are inverse relationship levels of vitamin D and the presence of diverse pathologies, being the musculoskeletal the ones concentrating much of the attention and presenting the most convincing evidence.

The health staff must carry out measurements such as evaluating vitamin D levels in high-risk population and treat hypovitaminosis. The paramount objectives of this consensus are to identify this population and revise the supplementation schemes. The Colombian Consensus on Vitamin D is presented as suggestions and recommendations, keeping in mind the possible impact of this paper on public health, with the participation of specialists from seven different branches of medicine, and using the Delphi technique, worldly accepted for these kinds of academic exercises.

Key words: Vitamin D, osteoporosis, menopause, osteomalacia, bone mass, fragility fractures.

Justificación

El término de Vitamina D abarca dos moléculas diferentes en estructura y origen. La Vitamina D2 o ergocalciferol se forma por la acción de la radiación ultravioleta sobre el esteroide ergosterol en las plantas y la Vitamina D3 se genera en la piel de animales superiores por efecto de la exposición a los rayos ultravioleta de la luz solar, a partir del 7-dehidrocolesterol. Adicionalmente, existen pocos alimentos ricos en Vitamina D (huevos, algunos pescados marinos como la sardina, el atún y la caballa, leche, manteca, hongos). Independientemente del origen de la Vitamina D circulante (alimentario, cutáneo o farmacológico) durante su paso por el hígado se hidroxila en posición 25.

En los últimos años, la Vitamina D se ha situado en el foco de atención de los médicos investigadores y clínicos, ya que su deficiencia se ha relacionado

con efectos adversos para la salud ósea, mineral y con otras afecciones graves como el cáncer, enfermedades autoinmunes, diabetes, síndrome metabólico, hipertensión, enfermedad cardiovascular y deficiencias cognitivas. En Colombia, se ha demostrado una alta prevalencia de hipovitaminosis D, aunque en los últimos años, se ha desplegado un arsenal terapéutico local de presentaciones de Vitamina D que ha permitido el tratamiento de la hipovitaminosis.

En consecuencia, la elaboración de un Consenso colombiano con la participación de expertos de diferentes disciplinas y con experiencia académica y profesional, le permite al personal de salud (desde la atención primaria hasta el más alto nivel de complejidad) contar con información oportuna y objetiva para el abordaje. Asimismo contribuye a reducir la prevalencia de la hipovitaminosis D de forma que la población goce de los beneficios de alcanzar los

niveles óptimos de esta. No obstante, se reconoce que, como todo consenso, este también perfectible, discutible y controvertible. De suerte que, se pretende que el choque de ideas, opiniones y conceptos que generaron su elaboración, se nutran con la réplica de distintos rincones de la geografía nacional, que el interés por esta molécula incremente y produzcan nuevos espacios de discusión tendientes al avance de la ciencia colombiana.

La metodología Delphi panel modificada

El método Delphi constituye una metodología estructurada que se utiliza para recolectar sistemáticamente juicios de un panel de expertos con la finalidad de resolver un problema complejo y tomar decisiones cuando la evidencia es controvertible (1- 3). Esta técnica persigue como propósito la construcción de un consenso o acuerdo general de grupo a partir del procesamiento estadístico de las diferencias y coincidencias entre las apreciaciones individuales y sus modificaciones a través de las rondas (1- 3). Para el caso, se busca establecer un consenso de expertos en diferentes especialidades médicas sobre la importancia y el uso de la Vitamina D en situaciones fisiológicas y patológicas. Con ese propósito, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, limitándola al análisis de estudios y revisiones en humanos, publicados en inglés y español. Los artículos se seleccionaron con criterios de relevancia para este Consenso y posteriormente se distribuyeron entre los expertos.

Por otra parte, se seleccionaron siete médicos especialistas de diferentes áreas terapéuticas: gineco-obstetricia, reumatología, ortopedia, cardiología, endocrinología, oncología y geriatría; todos con demostrado prestigio y solvencia académica. Se nombró a un coordinador médico con especialidad en gineco-obstetricia y epidemiología que contara con publicaciones científicas sobre el tema

de Vitamina D, quien se encargó del diseño del ejercicio, la retroalimentación del trabajo en todas sus fases, la elaboración de los borradores y del documento final.

El grupo de expertos realizó en conjunto el instrumento a emplear, a saber, un cuestionario estructurado. El instrumento inicial comprendía 20 preguntas generales dirigidas a todo el grupo de expertos, y 15 a 21 preguntas específicas dirigidas a cada médico dependiendo de su especialidad. Se planteó que captara respuestas abiertas y cerradas con el ánimo de que pudieran ser discutidas en el grupo. Las preguntas fueron enviadas por correo electrónico. Cada panelista respondió las preguntas generales y las preguntas relacionadas con su área de experticia basándose en la mejor evidencia disponible después de llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura. Se llevaron a cabo dos rondas de respuestas anónimas. Luego de cada ronda, el coordinador envió un borrador con los resultados y preparó el cuestionario para la siguiente ronda. Cada uno de los expertos contó con la libertad de hacer las consultas necesarias con otros expertos. Después de la segunda ronda, se hizo una reunión para discutir los resultados y re-formular algunas preguntas.

Debido a la naturaleza de este Consenso, no se estableció el grado de la calidad de la evidencia y tampoco se asignó el valor de fuerza de las recomendaciones. Se propuso como nivel de acuerdo o consenso la concordancia en el 80% de las respuestas con base en la metodología del Delphi y experiencias previas. La retroalimentación de cada ronda se dio en forma de porcentajes.

Resultados

Después de dos rondas de preguntas, se logró consenso para todas las respuestas en el 100% de

los participantes. A partir de ello se obtuvieron los siguientes resultados.

1. Aspectos generales

1.1 La Vitamina D es importante para los procesos fisiológicos y patológicos en el ser humano

Más que una vitamina constituye realmente una hormona que interviene en numerosos procesos fisiológicos. Hoy día se sabe que existen receptores de Vitamina D en toda la economía corporal que regulan aspectos del metabolismo fosfo-cálcico, la función neuromuscular, la inmunidad y el reconocimiento de células relacionadas con patología muscular y enfermedades autoinmunes (4- 8). Por otra parte, las inconsistencias en los niveles de Vitamina D y sus metabolitos activos pasaron de considerarse exclusivamente dentro del espectro de las enfermedades metabólicas óseas para analizarse en campos como la cardiología, oncología, inmunología y otras ramas de la medicina directamente relacionadas con el *continuum* salud-enfermedad (4- 8).

1.2 La Vitamina D es importante en de los procesos de prevención primaria y secundaria

La importancia de esta sustancia para la prevención primaria se contempla porque los niveles adecuados de la vitamina producen efectos fisiológicos benéficos en el tejido óseo, mejorando su arquitectura y disminuyendo la probabilidad de caídas, mayor factor de riesgo para sufrir fracturas por fragilidad. En prevención secundaria, se considera relevante debido a que, colmar los niveles de Vitamina D genera un probable efecto protector para evitar el desarrollo de nuevas fracturas en pacientes con fracturas previas (4- 10).

Por oposición, en algunos estudios observacionales, se ha evidenciado que la deficiencia de Vitamina D se encuentra ligada a la aparición de diferentes patologías y en el desarrollo de diversas enfermedades como las cardiovasculares, metabólicas, el cáncer y eventos músculo-esqueléticos (4- 10). El presente Consenso incluye recomendaciones para tratar adultos y niños; en este último caso cuando se evidencia un déficit de Vitamina D significativo, se habla de raquitismo.

1.3 Niveles séricos normales de Vitamina D

Para determinar los niveles séricos normales de Vitamina D sobre la medición de 25 OH se recomienda tener en cuenta que: se reporta normal un resultado por encima de 30 ng/mL, se considera deseable una medida por encima de 40 ng/mL, los niveles por encima de 150 ng/ mL se consideran tóxicos; se diagnostica insuficiencia si el resultado está por debajo de 30 ng/mL, se declara deficiencia con resultados por debajo de 20 ng/mL, se describe alto riesgo de esteomalacia y raquitismo con registros por debajo de 10 ng/mL (6, 8, 10, 70, 79).

Los niveles entre 40- 60 ng/mL se consideran suficientes para dar respuestas a posibles anomalías con un perfil de seguridad adecuado. Alcanzar niveles superiores no aumenta la eficacia en la respuesta y se puede promover la pérdida de beneficios con la presentación de eventos adversos indeseables por hipervitaminosis. En concordancia, se estiman como cifras seguras de 60 hasta 70 ng/ mL. Algunos estudios describen que al superarlas aparece toxicidad manifestada en eventos de hipercalcemia, con cifras por encima de 150 ng/mL. La ingesta concomitante de calcio puede aumentar ese riesgo de toxicidad y un límite de 100 ng/mL puede ser más seguro si se considera alta la ingesta de calcio. Cuando se determina un registro inferior a 30 ng/mL, los niveles insuficientes de Vitamina D

se asocian con mayor prevalencia para sufrir problemas de salud. Cabe anotar que los niveles de 25 OH Vitamina D se pueden afectar por la masa corporal, la actividad física y la dieta, entre otros factores. En la mayoría de estudios, el control de estos factores de confusión es notoriamente difícil de realizar (6- 8, 10, 70, 79).

1.4 Existe una alta prevalencia de hipovitaminosis D en Colombia

Tanto en Colombia como en Latinoamérica y gran parte del mundo existe alta prevalencia de hipovitaminosis D. Diferentes estudios reportan el 61%- 69,5% de insuficiencia en población posmenopáusica. Registran concentraciones plasmáticas entre 8- 19 ng/mL en el 23,8% de la población analizada, sin diferencia significativa entre hombres y mujeres. También se hace referencia a un nivel promedio de 26,7 ng/mL, el 55,1% de las pacientes estudiadas presenta un registro insuficiente (20,1- 29 ng/mL) y el 16,6%, deficiente (<20 ng/mL). Estos indicadores inducen a pensar que en Colombia, aproximadamente dos tercios de la población posmenopáusica podría manifestar niveles inadecuados de Vitamina D3 (11- 17). Aunque se trata de un país tropical y puede haber algunas regiones con alta incidencia de radiación solar, se registra déficit de la vitamina.

Las principales causas de hipovitaminosis D, en Colombia, son:

- La falta de exposición a la luz solar.
- La baja concentración de Vitamina D en los alimentos consumidos.
- La disminución de la capacidad de sintetizar la Vitamina D a través de la piel con el paso de la edad (el 7-dehidrocolesterol dérmico se reduce en un 70% a los 70 años).
- El incumplimiento en la toma diaria de suplementos.

- La mayoría de población es mestiza y afroamericana representan poblaciones de riesgo.
- La presencia de sobrepeso síndrome metabólico en un alto porcentaje de la población.
- El uso excesivo de protectores solares (6- 10, 70, 79).

A lo anterior se suma que, la ingesta adecuada de alimentos ricos en vitamina D como lácteos, vegetales, proteínas animales y comida de mar es infrecuente en muchas regiones del país y los hábitos de vida de los colombianos distan mucho de ser los ideales.

1.5 La adecuada exposición a la luz solar es suficiente para mantener los niveles normales de Vitamina D en menores de 50 años

La adecuada exposición a la luz solar representa la mejor estrategia para obtener cantidades adecuadas de Vitamina D3 endógena, la cual se almacena en el tejido graso para los momentos en que se experimenta menor exposición. Sin embargo, hay factores que afectan negativamente esta producción inducida por la radiación ultravioleta (UVB) y, por ende, se debe aumentar el tiempo de exposición solar. Estos factores incluyen la presencia de piel oscura, encontrarse en un mayor ángulo en el cenit de los rayos solares (mayor latitud), la presencia de mayor capa de ozono, la polución, nubosidad, situarse en lugares de menor altitud, el acortamiento de la duración del día solar en invierno (en países con estaciones), la exposición de una menor superficie de piel, el uso excesivo de protectores solares y el incremento de la edad (18). En efecto, con el paso del tiempo disminuye la capacidad renal para convertir 25 OH Vitamina D en 1,25 OH Vitamina D y la CYP24A1 se incrementa, aumentando el catabolismo de 1,25 OH Vitamina D (18).

No obstante, la radiación ultravioleta es un carcinógeno cutáneo y no se debe tomar el sol como fuente primordial de Vitamina D. En ese sentido una práctica saludable consiste en combinar una exposición solar controlada junto con una adecuada alimentación y suplementos si fueran necesarios. Además, debe tener en cuenta que el nivel de melanina en las personas de piel oscura bloquea la producción de Vitamina D en la piel por su interferencia con los rayos UV (18).

En virtud de lo anterior, se recomienda exponer al sol el 20% del área corporal (cara y antebrazos) durante 15 minutos, entre las 10:00 am y las 3:00 pm, mínimo 2 veces por semana. Cabe anotar que la exposición solar fuera de ese horario también puede ser efectiva, sin embargo, se debería aumentar el tiempo de exposición para lograr el mismo efecto. En personas menores de 50 años, con función renal adecuada y especialmente en mujeres que no estén en un proceso de falla ovárica (la mayoría de la población femenina por debajo de los 50 años no se encuentra en falla ovárica), las Dosis Mínimas Diarias de Eritema (MED), entendidas como la exposición diaria mínima por 15 minutos entre las 10 am y las 3 pm, aportan la cantidad diaria adecuada de Vitamina D, lo cual permite cumplir los requerimientos mínimos diarios para mantener niveles sanguíneos adecuados de Vitamina D (19-21). Existen otros factores que limitan la respuesta a la exposición del sol como el consumo de alcohol, el sedentarismo y la obesidad, entre otros (18).

1.6 La suplementación con Vitamina D impacta favorablemente la mortalidad global en adultos

En una revisión de Cochrane de 2014, la Vitamina D3 demostró contribución en la reducción de la mortalidad en las personas de edad avanzada, tanto en las que viven de forma independiente como

en las internadas en centros de atención. También se determinó que alrededor de 150 individuos deben ser tratados durante cinco años para mejorar su esperanza de vida (22). En efecto, los niveles adecuados de Vitamina D reducen la mortalidad global debido a su relación contrarrestante de patologías cardiovasculares y del metabolismo óseo que inciden en la morbilidad. Un metanálisis concluyó la reducción del 7% del Riesgo Relativo (RR) de Mortalidad por cualquier causa, cifra estadísticamente significativa, donde el RR del 0,93 (95% IC: 0,870, 99) por consumo de Vitamina D3 entre 400 y 2.000 UI al día se comparó con los resultados de grupos no suplementados (23).

En la misma línea, se cuenta con datos sólidos sobre la prevención de caídas en población mayor gracias al uso de Vitamina D; de ahí se obtiene que, a menor número de caídas, menor trauma del hueso frágil y menor riesgo de fractura por fragilidad. Esta última se considera una de las cinco principales causas de muerte en el adulto mayor (24). De igual manera, se ha documentado que la suplementación con Vitamina D reduce la mortalidad global en adultos mayores (25-30). A esto se suman las observaciones de un metanálisis de estudios que demuestran la disminución de mortalidad cardiovascular y por cáncer en individuos con suplencia de Vitamina D (25-30).

En la actualidad se dispone de evidencia sólida proveniente de grandes estudios de cohortes observacionales (que son los mejores estudios para documentar la asociación con factores de riesgo), donde se presenta una relación inversamente proporcional entre los niveles de Vitamina D y el riesgo de morbilidad por enfermedad cardiovascular, cáncer y otras causas (25-30). Sin embargo, aún falta obtener datos más sólidos para aclarar cuáles serían las dosis óptimas para garantizar la prevención de la morbilidad,

el tiempo de duración de la suplementación para el mismo propósito y determinar, según el tipo de patología o morbilidad específica, cuáles son las dosis diferenciales y cuánto el tiempo de suplencia requieren.

1.7 ¿A qué población se le deben medir los niveles de Vitamina D?

Pensando en términos de la política pública y teniendo en cuenta las implicaciones que conlleva la deficiencia de Vitamina D, el Consenso se permitió hacer recomendaciones sobre a qué pacientes se recomienda medir siempre y de rutina los niveles, y sugerencias a propósito de los casos particulares en que debe hacerse. Así pues, se recomienda medir siempre y de rutina los niveles de vitamina D en pacientes que manifiestan los siguientes casos:

- Raquitismo.
- Osteomalacia.
- Osteoporosis.
- Enfermedad renal crónica.
- Falla hepática.
- Síndromes de malabsorción.
- Fibrosis quística.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Enfermedad de Crohn.
- Poscirugía bariátrica.
- Enteritis por radiación hiperparatiroidismo.
- Uso crónico (mayor a 3 meses) de los siguientes medicamentos: anticonvulsivos, glucocorticoides, medicaciones para HIV, antimicóticos, anticoagulantes, estatinas y colestiramina.
- Ancianos con historial de caídas (>2 por año).
- Ancianos con historial de fracturas por fragilidad.
- Obesidad.
- Trastornos de conducta alimentaria.
- Diabetes mellitus Tipo 2.
- Enfermedades granulomatosas.
- Fibromialgia (6- 8, 10, 31, 70, 79).

Adicionalmente, se sugiere medir los niveles de Vitamina D en los siguientes casos particulares:

- Posmenopausia.
- Preconcepción.
- Prenatal.
- Lactancia (6- 8, 10, 31- 34).
- Recién nacidos hijos de madres deficitarias y población infantil en riesgo de déficit deben ser evaluados de forma individual (32- 34).

No se recomienda hacer tamización en población de bajo riesgo de déficit.

1.8 El papel de la Vitamina D no está sobredimensionado

El Consenso le se hace justicia a un tópico ignorado a través del tiempo (4). La deficiencia de Vitamina D constituye una situación más frecuente de lo que se piensa y, por lo tanto, debe buscarse su prevención e intervención de manera prioritaria para evitar la manifestación de las complicaciones tempranas y tardías que se le asocian. Ciertamente, los múltiples efectos extra esqueléticos y pleiotrópicos de la Vitamina D la convierten en una sustancia fundamental en muchos procesos fisiológicos y su deficiencia constituye un factor de riesgo para diversas enfermedades que aportan una alta carga de morbilidad y mortalidad.

Actualmente, se han descubierto receptores de Vitamina D (VDR) en múltiples tejidos del cuerpo humano. Asimismo, se ha comprobado su vinculación con muchos sistemas corporales como el sistema músculo-esquelético, inmunológico, cardiovascular; y algunas alteraciones como cáncer, diabetes, esclerosis múltiple, trastornos neurológicos y psiquiátricos. Sin embargo, aún no se ha establecido la dimensión real ni la importancia de la Vitamina D. Hasta ahora se han empezado a realizar estudios de interés en salud pública al respecto.

En ese contexto, se debe reconocer que los datos prospectivos aún son escasos y todavía es difícil determinar si los bajos niveles de Vitamina D preceden la enfermedad o son consecuencia de esta. En esa medida, se debe diferenciar que una cosa es la asociación con enfermedad y otra, que la suplencia sirva para prevenir o curar la enfermedad. Con excepción de salud ósea y caídas, los datos registrados a veces son inconsistentes para sostener la existencia de relaciones causales.

1.9 ¿A quién suplementar con Vitamina D?

Lo ideal, antes de suplementar, es medir los niveles séricos de vitamina D en los pacientes. En caso de no disponer de esta opción, se recomienda suplementar a los pacientes de alto riesgo de déficit o a aquellos para los que alcanzar niveles normales les ayudaría a mejorar el cuadro clínico de la enfermedad o de la situación clínica, como por ejemplo, en casos de:

- Osteoporosis.
- Síndromes de mala absorción (enteritis, por radiación, cirugía bariátrica, fibrosis quística, enfermedad celíaca), estos pacientes requieren dosis mayores a las convencionales.
- Enfermedad hepática o renal crónica.
- Sarcopenia.
- Población institucionalizada.
- Pacientes osteopénicas que manifiestan factores de riesgo asociados.
- Pacientes con alta frecuencia de caídas y alto riesgo de caídas.
- Pacientes con antecedentes de fracturas de bajo impacto.
- Pacientes con consumo crónico (mayor a 3 meses) de anticonvulsivantes, corticoides, antiretrovirales, anticoagulantes, antimicóticos e inhibidores de aromatasa.

- Antes de iniciar el consumo de estatina o que la estén recibiendo, para prevenir la mialgia asociada al uso de esta sustancia.
- Después de cirugía articular y por un término de 3- 6 meses.
- Osteomalacia.
- Diabetes mellitus Tipo 2 y síndrome metabólico.
- TBC, Enfermedades granulomatosas crónicas.
- Esclerosis múltiple.
- Enfermedades autoinmunes inflamatorias.
- Falla ovárica prematura (6- 8,10 ,31 ,70 ,79).

1.10 No se debe suplementar de rutina a toda la población entre 51 y 80 años de edad

En este punto, se debe tener en cuenta que cualquier recomendación genera gran impacto en las políticas de salud pública. Este Consenso recomienda no suplementar de rutina, salvo que haya estados deficitarios, de acuerdo con los niveles enunciados en la declaración del Consenso (numeral 1.3) y las consideraciones de la población susceptible de ser evaluada, se deberán basar en las recomendaciones de la declaración del Consenso (numeral 1.7). El concepto aplica para hombres y mujeres por igual. El estilo de vida, los hábitos nutricionales y las condiciones de base determinan la necesidad o no de suplementación (6- 8, 10, 31).

1.11 No se debe suplementar de rutina a toda mujer embarazada

Cerca del 79% de la población femenina lactante describe niveles insuficientes de Vitamina D al puerperio, razón por la cual la leche materna de estas mujeres contiene bajos aportes de esta sustancia para el recién nacido (32- 36). En consecuencia, se debe suplementar si los niveles de Vitamina D3 son insuficientes o deficientes durante la etapa preconcepcional o durante la gestación (32- 36). Este Consenso no recomienda suplementar

de rutina a todas las embarazadas, pero sí señala la necesidad de realizar una evaluación estricta de factores de riesgo de déficit de Vitamina D a todas las gestantes y mujeres lactantes y, en caso necesario, medir niveles séricos.

1.12 ¿Qué dosis de Vitamina D se debe recomendar?

Existen múltiples esquemas de dosificación dependiendo de grupo etario, sexo, raza y condición fisiológica o patológica del paciente. Para simplificar y hacer más práctica la formulación, el Consenso se permite recomendar los siguientes esquemas, aunque cada caso debe ser individualizado y cada esquema debe ser adaptado al entorno en que se desarrolla la práctica clínica.

- Suplementación: 1.000 UI/día.
- Insuficiencia: 1.000- 2.000 UI/día.
- Deficiencia: 2.000- 6.000 UI/día (6- 8, 10, 31, 38- 40).

La dosis debe ser ajustada según la respuesta para lograr los niveles de 40 ng/mL (6- 8, 10, 31, 38- 40). No debe superar el equivalente a 10.000 UI/día, salvo en circunstancias especiales o individuales. Si el paciente tiene obesidad (Índice de Masa Corporal -IMC- mayor de 30) se debe aumentar al doble la dosis recomendada (37). En Colombia, no existen presentaciones parenterales, solo orales, por dicha razón únicamente se hacen recomendaciones basadas en el suministro por la vía oral (6- 8, 10, 31, 38- 40). La suplementación se realiza con Vitamina D3, no con calcitriol.

1.13 Otros aspectos a tener en cuenta para formular Vitamina D

Se recomienda cualquier esquema de frecuencia de dosificación, diaria, semanal o mensual,

en las dosis recomendadas en la declaración de Consenso (1, 12). Es importante acordar con el paciente la frecuencia de la dosis que él prefiere, diaria, semanal o mensual, para mejorar adherencia (6- 8, 41). Por otra parte, no se cuenta con suficiente evidencia respecto a si las dosis únicas de 300.000 UI o mayores son beneficiosas, se sugiere cautela puesto podría ser perjudicial el uso de las llamadas 'megadosis' (42). Se debe tener en cuenta que el calcio se maneja de acuerdo con la necesidad del paciente, independientemente de la dosis de Vitamina D requerida (43).

1.14 ¿Cuándo se debe utilizar Calcitriol?

El calcitriol se usa para tratar la deficiencia de calcio en pacientes con hipoparatiroidismo y para tratar la enfermedad metabólica ósea en pacientes con enfermedad renal crónica. Es soluble en grasa y constituye el metabolito más potente de la Vitamina D3 (5- 8). Generalmente, se indica en casos de insuficiencia renal, niveles anormales de hormona paratiroidea o hipofosfatemia. En estos pacientes, algunos de los cuales reciben diálisis, es muy común el empleo de suplementación con Vitamina D3 (5- 8). Este medicamento no debe usarse rutinariamente cuando se requiere tratar la deficiencia de Vitamina D. Su exceso produce hipercalcemia, hipercalcemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia. Puesto que, es un medicamento con un perfil estrecho de seguridad/toxicidad, su dosis terapéutica requiere controles periódicos de calciuria.

2. Aspectos específicos

2.1 Sistema osteomuscular

La Vitamina D es muy importante para el metabolismo óseo, la calidad y la resistencia ósea. Su presencia facilita la absorción intestinal del calcio y desempeña un papel fundamental para

la calcificación del osteoide durante el proceso de consolidación de las fracturas. En los pacientes con fracturas por fragilidad existe una prevalencia de hipovitaminosis D hasta en un 95% (6- 8, 44- 46). Numerosos estudios han establecido una relación directa entre la concentración sérica de 25 OH Vitamina D y la densidad mineral ósea (DMO) en cadera; la correlación es mayor cuando los niveles séricos de 25 (OH) D se encuentran por debajo de 30 ng/mL (44- 46). La terapia con Vitamina D puede incrementar la DMO en varias regiones del esqueleto (44- 46). Su déficit se vincula con la génesis de caídas y con fracturas por fragilidad, con el trofismo muscular, la pérdida de fuerza muscular, la disminución del equilibrio y los procesos de polimialgias.

a. Efecto de la deficiencia en el riesgo de fractura

Aproximadamente, el 33% de mujeres entre 60 y 70 años padecen osteoporosis y a los 80 años, el 66%. Se estima que el 47% de las mujeres mayores de 50 años pueden presentar una fractura osteoporótica en algún momento de la vida restante (6). Un metanálisis evaluó los resultados de la suplementación con Vitamina D y su incidencia sobre el riesgo de fractura. Se concluyó que una dosis de 700- 800 UI/día de Vitamina D redujo significativamente el riesgo de fractura de cadera en un 26% y el riesgo de fractura no vertebral en un 23%, sin que se observara beneficio significativo con dosis de 400 UI/d. Eso sugiere que la dosis óptima diaria en términos de prevención de fracturas es de 700- 800 UI/día (38). Ahora bien, desde el punto de vista de su efecto en reducción del riesgo de fracturas según la dosis suministrada, un metanálisis en personas mayores de 65 años, encontró mayor tasa de reducción de riesgo de fractura, 30 % en cadera y 14 % en otros sitios con dosis entre 792 a 2.000 UI/día (47, 48). Adicionalmente, en el 2014, una revisión de Cochrane basada en un

metanálisis con más de 90.000 pacientes adultos hombres y mujeres, encontró que la suplementación de calcio con Vitamina D puede prevenir la fractura de cadera (44).

b. Efecto de la Vitamina D en la fuerza muscular

La debilidad muscular proximal se relaciona con hipovitaminosis D. La suplementación con Vitamina D mejora la fuerza muscular y contribuye a la disminución en la incidencia de caídas (46). En esa vía, un metanálisis realizado con 45.782 pacientes, demostró que la suplementación con Vitamina D reduce el riesgo de caídas de forma significativa, sin embargo, este beneficio no se evidenció sin la coadministración de calcio suplementario (49). En la misma línea, un bajo nivel de Vitamina D se vincula con la presencia de fragilidad. Considerando que la suplementación de Vitamina D es segura y poco costosa, este Consenso recomienda llevarla a cabo tanto en pacientes con riesgo de caídas como en pacientes mayores residentes de hogares de cuidado médico, así como en los que reportan pérdida de masa ósea, sin necesidad de medir previamente sus niveles.

c. Inflamación crónica

La forma activa de la Vitamina D (calcitriol) es reconocida por ser un potente modulador de la inflamación crónica (50- 53). Sin embargo, no se dispone de evidencia clínica de su eficacia en el tratamiento de la enfermedad articular degenerativa.

d. Otros aspectos del sistema osteomuscular

Las principales causas de fracturas son las caídas, y la hipovitaminosis D genera un estado

de hipotonía muscular e imbalance que producen mayor propensión a sufrirlas. Por otra parte, en la osteomalacia, se presentan defectos cualitativos en el tejido óseo por hipovitaminosis D que conllevan a la desmineralización y el riesgo de fracturas. Es una enfermedad similar al raquitismo que genera mialgias e incapacidad (6, 54). En ese sentido, el efecto miotrópico de la Vitamina D constituye el responsable directo y principal de su efecto anti-fractura (51, 53, 54).

2.2 Aspectos cardio-metabólicos

En estudios de diferente tipo, se han evidenciado los mecanismos potenciales que señalan la asociación clínica entre el registro de bajas concentraciones de Vitamina D con la intolerancia a la glucosa, el desarrollo de síndrome metabólico y de diabetes Tipo 2. También se distingue como uno de los factores ligados al riesgo de desarrollo de diabetes mellitus Tipo 1 en niños y adolescentes en comparación con sus controles normales (56). En la misma línea, se ha descrito vinculación entre la latitud y la diabetes mellitus Tipo 1, de manera que las poblaciones más alejadas del Ecuador presentan mayor riesgo e incidencia de esta enfermedad (5) debido a que las diferencias en latitud se relacionan con una menor exposición a la luz solar. No obstante, aún se requieren estudios aleatorizados complementarios para mejorar el pronóstico en relación con la diabetes mellitus (la relación se ha concebido como factor de riesgo para la diabetes Tipo 1 o pronóstico de complicaciones para la diabetes Tipo 2), las dosis óptimas de consumo y el tiempo adecuado de suplencia (56, 57). A la luz de la evidencia actual, este Consenso no recomienda el uso rutinario de Vitamina D como mecanismo de prevención primaria para la diabetes mellitus ni en síndrome metabólico y cada caso debe ser analizado individualmente.

En cuanto a la correspondencia establecida entre la deficiencia de Vitamina D y la enfermedad cardiovascular, las primeras asociaciones partieron de estudios ecológicos que reportaban que los individuos habitantes de mayores latitudes, con menor exposición a la radiación ultravioleta B presentaban reducción en la síntesis de Vitamina D endógena y niveles más altos de presión arterial sistólica y diastólica. Eso representa mayor riesgo de manifestación de enfermedad cardiovascular y, por ello, se ha catalogado la deficiencia de Vitamina D como factor de riesgo cardiovascular independiente. Sin embargo, se requiere la práctica de estudios adicionales de intervención con mayor número de pacientes para determinar relación de causalidad y cómo prevenir o controlar este riesgo (58- 60).

La evidencia reciente ha demostrado una relación inversa entre los niveles de Vitamina D y el riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio de la Cohorte de Framingham, se describe un riesgo relativo de 1,8 (IC 95%; 1,05- 3,08) para desarrollar enfermedades cardiovasculares como infarto del miocardio, insuficiencia coronaria y falla cardíaca en pacientes con deficiencia de 25 OH Vitamina D, en comparación con valores mayores de 15 ng/mL, inclusive después de ajustar por factores de riesgo cardiovascular como edad, sexo, hipertensión, diabetes, dislipidemia, tabaquismo y obesidad (60). Se sabe que individuos con niveles de Vitamina D por debajo de 10 ng/mL manifiestan riesgo aumentado de muerte por enfermedad cardiovascular (60).

Por otra parte, la Vitamina D se encuentra implicada en el control de la hipertensión arterial a través del sistema renina-angiotensina, aunque probablemente también se involucren otros factores como prevención del hiperparatiroidismo o el control sobre el metabolismo del calcio. Las intervenciones con Vitamina D demuestran resultados discretos. Los metanálisis comprueban descenso no significativo

de presión arterial sistólica y, significativo pero discreto de la presión arterial diastólica en los grupos a los que se administró Vitamina D comparados con el placebo (61). Así pues, la población que potencialmente se beneficiaría serían los hipertensos con déficit de Vitamina D. Este Consenso recomienda suplementar solo a los hipertensos con hipovitaminosis D.

Adicionalmente, se ha comprobado que la administración de suplementos de Vitamina D a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se liga al incremento en los niveles de la citoquina antiinflamatoria interleukina 10 (IL10) y a un descenso en los niveles del factor de necrosis tisular (TNF), pero sin implicación o correlación con la evolución clínica (62). Este Consenso aconseja suplementar solo a los pacientes con ICC que cursen hipovitaminosis D.

Es importante mencionar el efecto de la Vitamina D en la mejoría de la función cardíaca en pacientes con falla cardíaca crónica. Un reciente estudio de intervención sobre la suplencia de 4.000 UI/día de Vitamina D comparada con un placebo, arrojó datos positivos en la función y remodelación ventricular en ultrasonido y en resonancias magnéticas cardíacas (63). De ese modo, se sugiere suplementar solo a los pacientes con falla cardíaca crónica que cursen hipovitaminosis D con las dosis recomendadas en la declaración de Consenso 1.12.

En relación con la suplementación con Vitamina D de manera estandarizada, aún existe controversia. Para definir su utilidad y adecuada dosificación, la Universidad de Harvard se encuentra desarrollando el estudio VITAL (VITamin D y omega-3 trial). En él se evalúan 20.000 individuos de diferentes etnias en Estados Unidos. Uno de los objetivos primarios consiste en determinar si la suplementación con dosis de 2.000 UI de Vitamina D3 por un tiempo prolongado de 5 años podría prevenir complicacio-

nes cardiovasculares y cáncer. Este estudio tendría suficiente poder estadístico para evaluar el efecto de dosis de suplencia de Vitamina D en la reducción de incidencia de estas enfermedades (64). Con base en eso, el Consenso no recomienda, a la luz de la evidencia actual, el uso rutinario de Vitamina D como mecanismo de prevención primaria en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, cada caso debe ser analizado individualmente. No obstante, se sugiere investigar situaciones en que sea beneficioso el uso de la Vitamina D y suplementar cuando esté insuficiente o deficiente.

Por otra parte, también se dispone de evidencia que relaciona los bajos niveles de Vitamina D con mayor incidencia de mialgias en pacientes con terapia con estatinas. Se necesitan más estudios para establecer si la suplementación de la Vitamina D reduce el riesgo de la miopatía asociada a la estatina, aunque podría ser una buena opción medir niveles de Vitamina D antes de iniciar la terapia y controlarlos durante esta. Este es un campo que se está investigando con detalle y todo indica que hay una génesis autoinmune en esta complicación y una verdadera miopatía necrotizante (65, 66). Este Consenso aconseja evaluar niveles de Vitamina D en pacientes que consumen estatinas, y tratarlos si hay hipovitaminosis.

2.3 Geriatría

Con respecto a este tema, la longitud telomérica está relacionada con el envejecimiento cromosómico y, con ello, el proceso mismo del envejecimiento de los individuos. Si bien la deficiencia de Vitamina D es uno de los factores recientemente mencionados como factor independiente asociado, los datos no son concluyentes (65- 67).

Se cuenta con evidencia creciente sobre las posibles funciones atribuidas a la Vitamina D en el

mantenimiento del funcionamiento cerebral, vinculadas con su papel preponderante a nivel endotelial. Los cambios microvasculares cerebrales que, en imagenología se conocen como «hiperintensidad de la sustancia blanca», se encuentran frecuentemente en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Dichos cambios se relacionan potencialmente con hipovitaminosis D. Existen estudios que prueban su papel en la expresión de factores neurotróficos, neurogénesis, homeostasis del calcio, detoxificación y el aclaramiento de amiloide.

2.4 Ginecología y obstetricia

Durante la menopausia, el hipoestrogenismo se liga con bajos niveles de Vitamina D dado que los estrógenos son esenciales en la activación renal de esta. Mantener los niveles óptimos de Vitamina D en la mujer posmenopáusica disminuye el riesgo de padecer osteoporosis y fracturas en aquellas que ya tienen la enfermedad. Por lo tanto, deben suplementarse de rutina aquellas mujeres con baja masa ósea y elevado riesgo de fractura (6, 7, 68- 71).

Durante el embarazo la mujer se encuentra en riesgo de presentar déficit de Vitamina D. Se dispone de evidencia acerca de la asociación entre una mayor morbilidad neonatal y más riesgo durante la gestación cuando los niveles de Vitamina D son insuficientes o deficientes (6). Este Consenso, de acuerdo con recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), no recomienda medir niveles de Vitamina D3 a mujeres en estado pre-concepcional (72).

Durante la lactancia aumenta el remodelado del hueso, por tal razón los requerimientos de Vitamina D son mayores que en la mujer que no está lactando y debe suplementarse a esta población específica solo cuando no se obtengan los

requerimientos suficientes de la dieta o mediante la exposición solar (8).

En el periodo de fertilidad, la asociación entre Vitamina D y la reproducción constituye un terreno más teorizado que comprobado. Se sabe que el ovario es un órgano blanco de la 25 OH Vitamina D y como tal las células de la granulosa tienen la capacidad de hidroxilar el carbono de la 25 OH Vitamina D. Se ha corroborado la presencia de niveles elevados de Vitamina D3 en el antro y líquido folicular. Sin embargo, no se detecta mejoría en las tasas de fertilidad si se suplementa o no Vitamina D (73- 74).

Finalmente, en el caso del síndrome de ovario poliquístico (SOP) se detecta una relación entre bajos niveles de Vitamina D y la aparición de mayores alteraciones metabólicas en estas pacientes como mayor resistencia a insulina, hiperandrogenismo, alteración en el perfil de lípidos y mayor relación anormal en la medida cintura/cadera (74).

2.5 Oncología

Se sabe que la Vitamina D regula la expresión genética en muchos procesos celulares como la apoptosis, la proliferación, la diferenciación y la modulación de la respuesta inmune del huésped, efectos que podrían estar directa o indirectamente relacionados con el cáncer (6, 7, 9, 22, 75, 76). Algunos estudios observacionales muestran una relación inversa entre los niveles séricos de 25 OH Vitamina D y cáncer colorrectal, y un estudio demostró un gradiente dosis/respuesta entre el riesgo de dos frecuentes neoplasias malignas y los niveles séricos de 25 OH Vitamina D. Los autores estimaron una reducción del 50% en la incidencia de cáncer colorrectal y de mama manteniendo los niveles de 25 OH Vitamina D en suero sobre 34 ng/mL (cáncer colorrectal) y sobre 52 ng/mL (cáncer de mama) (6, 7). Otros tipos de cáncer (linfoma de Hodgkin, pulmón y próstata) se

han asociado con niveles bajos de radiación solar y de 25 OH Vitamina D (6).

En la actualidad, los estudios de investigación, la mayoría de tipo observacional y otros en fase preclínica, muestran una probable interrelación de la Vitamina D con enfermedades malignas (6, 75, 76). Su mecanismo de acción está probablemente vinculado con la regulación del crecimiento, la muerte celular, la angiogénesis y la diferenciación celular. Sin embargo, no es posible establecer una relación de causalidad, ya que hasta hoy se puede establecer que, en la génesis del cáncer existe un proceso multifactorial y, por ende, no se puede concluir ni establecer causalidad en una sola variable. Se ha documentado que solo del 5 al 10 % del cáncer está genéticamente predeterminado y que un 90- 95 % está relacionado con hábitos, costumbres y estilos de vida (6, 77, 78).

Múltiples estudios se han adelantado para evaluar el efecto de la Vitamina D en pacientes con cáncer de mama, próstata, colon, linfoma y melanoma sin que los resultados permitan recomendar rutinariamente su uso (6, 7, 76). Dada la múltiple comorbilidad del paciente oncológico, podría ser una opción usar Vitamina D para prevención y manejo de dichas patologías más que en tratamiento coadyuvante del cáncer. Este Consenso no recomienda suplementar de rutina a pacientes oncológicos, pero sí recomienda investigar comorbilidades o tratamientos crónicos que pudieran beneficiarse del uso de la Vitamina D.

2.6 Otras situaciones clínicas

La Vitamina D3 tiene la capacidad de inducir la expresión de catelicidina, un péptido antimicrobiano en bronquios, queratinocitos y diferentes células epiteliales incluyendo las gastrointestinales y del tracto genitourinario

(79). La producción de caltecilidina es importante para la acción fagocítica del macrófago y, por ser derivada de la Vitamina D en estados de hipovitaminosis, los casos de tuberculosis (TBC) tienden a ser más agresivos y presentan más manifestaciones extrapulmonares como ocurre en pacientes de raza negra. A pesar de alguna evidencia existente, ningún esquema de tratamiento de TBC incluye a la Vitamina D y por ello este Consenso no recomienda su uso rutinario en esta patología.

La esclerosis múltiple (EM) constituye una enfermedad autoinmune mediada por células T CD4+ que conduce a un aumento en citoquinas inflamatorias en el Sistema Nervioso Central, causando degeneración axonal, pérdida de oligodendrocitos y desmielinización. Tomando como base la cohorte del estudio de las enfermeras, un estudio demostró que la ingesta de Vitamina D se relacionó inversamente con el riesgo de esclerosis múltiple (80). Esta enfermedad podría representar una indicación del uso de la Vitamina D según cada caso particular, pero este Consenso no aconseja su uso rutinario en esta patología.

También, se ha encontrado que la Vitamina D3 favorece el control de la respuesta inmune a los antígenos propios y extraños mediante regulación de supresores específicos de antígenos y células T regulatorias (50). La relevancia clínica de estos receptores inhibitorios en el mantenimiento de la tolerancia de los trasplantes, así como en la respuesta al tratamiento del VIH se encuentra en estudio. Este Consenso no recomienda suplementar rutinariamente a todos los pacientes bajo terapia antirretroviral. Está más indicada la suplementación cuando se usan antiretrovirales del tipo ITINN. (Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogas de nucleósido). Este Consenso sí aconseja medir

rutinariamente niveles séricos de Vitamina D en este grupo de pacientes.

Agradecimientos

Este Consenso fue realizado con el apoyo logístico de laboratorios Procaps.

Referencias

1. Varela-Ruiz M., Díaz-Bravo L, García-Durán R. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de la salud. *Inv Ed Med*. 2012; 1 (2): 90- 95.
2. Cabero J, e Infante A. Empleo del método Delphi y su empleo en la investigación en comunicación y educación. *Educec-e*. 2014; 48: 1- 16. Disponible en: http://edutec.rediris.es/Revelec2/Revelec48/n48_Cabero_Infante.html
3. Somerville J.A. Effective Use of the Delphi Process in Research: Its Characteristics, Strengths and Limitations. Estados Unidos: Oregon State University: 2008; 11 pp. Disponible en: <http://jasomerville.com/wp-content/uploads/2011/08/DelphiProcess080617b.pdf>
4. Iglesias A. Historia de la Vitamina D. 1a Ed. Barranquilla: Universidad Simon Bolívar: 2008.
5. Holick MF. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Washington: American society for Bone and Mineral Research: 2003; 129-137 pp.
6. Vásquez-Awad D. Vitamina D y su importancia en la Salud Humana. *Medicina*. 2013; 35 (3): 214- 226.
7. Vásquez-Awad D, Guzmán R. Osteoporosis: enfoque clínico y tratamiento. 1a Ed. Bogotá: Kimpres; 2012. Capítulo: Vitamina D: actualización; 496- 527.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011; 96 (7): 1911- 1930.
9. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008; 87 (4): 1080S- 1086S.
10. Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, Nuti R, Reginster JYRizzoli R, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Endocrine*. 2015; 50 (1): 12- 26.
11. Guzmán-Moreno RA, Piñeros LG, Teheran A, Flechas J, Mejía M. Hypovitaminosis D and calcium intake of adult population in Bogota. (DICAVIDT). *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (2).
12. Hormaza MP, Cuesta D, Martínez LM, Massaro MM, Campo MN, Vélez MP et al. Niveles séricos de 25 hidroxivitamina D en mujeres no menopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2011; 62 (3): 231- 236.
13. Molina JF, Molina J, Escobar JA, Betancur JF, Giraldo A. Niveles de 25 hidroxivitamina D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres posmenopáusicas. *Acta Med Colomb*. 2011; 36 (1): 18- 23.
14. González D, Zúñiga C, Kattah W. Insuficiencia de vitamina D en pacientes adultos con baja masa ósea y osteoporosis en la Fundación Santa Fe de Bogotá 2008-2009. *Rev Col Reumatol*. 2010; 17 (4): 212- 218.
15. Rosero O, Rueda V, Sosa M, Ospina J. Deficiencia de Vitamina D en mujeres post menopáusicas con baja masa ósea en Villavicencio. Colombia. 13° Congreso Colombiano de Endocrinología. 2015, abril 23- 26; Colombia.
16. Rosero O, Rueda V, Ospina JM. Masa ósea reducida e hipo-vitaminosis D en mujeres posmenopáusicas: estudio exploratorio en Villavicencio, Colombia. 2012-2013. *Arch Med (Manizales)*. 2015; 15 (1): 46- 56.
17. Guzman Moreno RA, Piñeros LG, Teheran A, et al. Calcium intake of adult population in Bogota and association with hypovitaminosis D. Next step: The same analysis in 100 patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Exper Rheumatol. Supl*.
18. Wedad Z, Mostafa WZ. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J Adv Res*. 2015; 6 (6): 793- 804.
19. Stalgis-Bilinski K, Boyages J, Salisbury E, Dunstan C, Henderson S, Talbot P. Burning daylight: balancing vitamin D requirements with sensible sun exposure. *Med J Aust*. 2011; 194 (7): 345- 348.
20. Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient Sunlight and Photoprotection on Vitamin D Status. *Dermatol Ther*. 2010; 23 (11): 48- 60.
21. Hartley M, Hoare S, Lithander FE, Neale RE, Hart PH, Goran S, et. al. Comparing the effects of sun exposure and vitamin D supplementation on vitamin

- D insufficiency, and immune and cardio-metabolic function: the Sun Exposure and Vitamin D Supplementation (SEDS) Study. *BMC Public Health*. 2015; 15: 115.
22. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; (1).
23. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality : a meta- analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (16): 1730- 1737.
24. Buchebner D, McGuigan F, Gerdhem P, Ridderstråle M, Akesson K. Association Between Hypovitaminosis D in Elderly Women and Long- and Short-Term Mortality. Results from the Osteoporotic Prospective Risk Assessment Cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2016; 64 (5): 990- 7.
25. Barnett AG, De Looper M, Fraser JF. The seasonality in heart failure deaths and total cardiovascular deaths. *Aust N Z J Public Health*. 2008; 32 (5): 408- 413.
26. Chowdhury R, Kunutsor S, Viteziova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systemathic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 2014; 348 (5): 408- 413.
27. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta – analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (16): 1730- 1737.
28. Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, Tjonneland A, Olsen A, Halkjaer J, Lind B, Heegaard AM, Schwarz P. A Reverse J-Shaped Association Beetween Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (6): 2339- 46.
29. Chowdhury R, Kunutsor S, Viteziova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systemathic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 2014; 348: g 1903.
30. Sempos CT, Durazgo- Arvizu RA, Dawson B, Yetley EA, Looker AC, Schleicher RL, et al. Is There a Reverse J-Shaped Association Between 25-Hydroxyvitamin D and All-Cause Mortality? Results from the U.S. Nationally Representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (7): 3001- 3009.
31. Rosero O. ¿Cuándo medir y tratar la deficiencia de vitamina D en adultos? *Revista ACE*. 2015; 2 (2): 53- 55.
32. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2012; 26 (Supl 1): 75- 9.
33. Aghajafari F, Nagulesapillai T, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes. *BMJ*. 2013; 346: f1169.
34. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (2).
35. Benachi A, Cordier AG, Courbebaisse M, Souberbielle JC. Vitamin D and Pregnancy. *Presse Med*. 2013; 42 (10): 1377- 1382.
36. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones E, Benites VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of Vit D Supplementation during Pregnancy on Maternal and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2015; 103 (5): 1278- 1288.
37. Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelaers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One*. 2014; 9 (11): e11265.
38. Bischoff H, Willett W, Wong J, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. *JAMA*; 2005; 293 (18): 2257- 2264.
39. Ethgen O, Hiligsmann M, Burlet N, Reginster JY. Cost-effectiveness of personalized supplementation with vitamin D-rich dairy products in the prevention of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2016; 27 (1): 301- 8.
40. Cashman KD, Kiely M. Towards prevention of vitamin D deficiency and beyond: knowledge gaps and research needs in vitamin D nutrition and public health. *Br J Nutr*. 2011; 106 (11): 1617- 27.
41. 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 (9): 3430- 3435.
42. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral

- vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA* 2010; 303 (18): 1815- 1822.
43. Rabenda V, Bruyère O, Reginster JY. Relationship between bone mineral density changes and risk of fractures among patients receiving calcium with or without vitamin D supplementation: a meta-regression. *Osteoporos Int*. 2011; 22 (3): 893- 901.
44. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4.
45. Beaudart Ch, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Reginster JY, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength muscle mass and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (11): 433645.
46. Holick MF, Wacker M. Review Vitamin D—Effects on Skeletal and Extraskkeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*. 2013; 5 (1): 111- 148.
47. Bischoff H, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men a women: a meta-analysis of prospective cohort study and randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86 (6): 1780- 90.
48. Heike A, Bischoff F, Walter C, Willett E, Lips P, et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. *N Engl J Med*. 2012; 367: 40- 49.
49. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourehchi MM et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (10): 2997- 3006.
50. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Immunologic tolerance and autoimmunity. In *Cellular and molecular Immunology*. En Abbas AK., et al. 8va Ed. Filadelfia: Elsevier Saunders: 2016; 315- 38.
51. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrich MW, Hollinck MF, Gunton JE. The Roles of Vitamin D in Skeletal Muscle: Form, Function, and Metabolism. *Endocr Rev*. 2013; 34 (1): 33- 83.
52. Cutolo M. Further emergent evidence for the vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic disease risk and prognosis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (4): 473- 75.
53. 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 (12): 2291- 300.
54. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Tanaka S. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and the occurrence of musculoskeletal diseases: a 3-year follow-up to the road study. *Osteoporos Int*. 2015; 26 (1): 151- 61.
55. Jin X, Jones G, Cicuttini F, Wluka A, Zhu Z, Han W, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Tibial Cartilage Volume and Knee Pain Among Patients With Symptomatic Knee Osteoarthritis A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 315 (10): 1005- 1013.
56. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2013; 5 (9): 3551- 62.
57. Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2012; 11: 42.
58. Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, Tjonneland A, Olsen A, Halkjaer J, et al. A Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (6): 2339- 46.
59. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D Insufficiency into perspective. *Br J Nutr*. 2005; 94 (4): 483- 92.
60. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117 (4): 503- 511.
61. Vaidya A, Forman JP. Vitamina D and Hypertension: Current evidence and future directions. *Hypertension*. 2010; 56 (5): 774- 9.
62. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D Supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: A Double – blind, randomized , placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83 (4): 754- 759.
63. Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, et al. Effects of Vitamina D on Cardiac Function in Patients with Chronic HF: The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67 (22): 2593- 603.
64. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D et al. The VITamin D and Omega-3 TrialL (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3

- fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012; 33 (1): 159- 71.
65. Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med*. 2016; 374 (7): 664- 669.
 66. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al; Analysis of Vit D levels in patients with and without statin –associated myalgia - a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol*. 2015; 178: 111- 116.
 67. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 14: 4
 68. Buchebner D, McGuigan F, Gerdhem P, Ridderstråle M, Akesson K. Association Between Hypovitaminosis D in Elderly Women and Long- and Short-Term Mortality. Results from the Osteoporotic Prospective Risk Assessment Cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2016; 64 (5): 990- 7.
 69. Chowdhury R, Kunutsor S, Viteziova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomized intervention studies. *BMJ*. 2014; 348: g 1903.
 70. Rosero O. Vitamina D y Salud ósea en la mujer postmenopáusica. Revisión. *Revista ACE*. 2015; 2 (1): 14- 9.
 71. Grundmann VH, von Versen F. Vitamin D roles in womens reproductive health? *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011; 9:146.
 72. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Génova: WHO: 2016; 152 pp.
 73. Paffoni A, Ferrari S, Vigano P, Pagliardini L, Papa- leo E, Candiani M, et al. Vitamin D Deficiency and Infertility: Insights From in vitro Fertilization Cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (11): e2372-6.
 74. Grundmann M, von Versen F. Vitamine D: roles in womens reproductive health. *Reproductive Biologic and Endocrinology*. 2011; 9:146.
 75. Chowdhury R, Kunutsor S, Viteziova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomized intervention studies. *BMJ*. 2014; 348: g 1903.
 76. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romaní de Gabriel J, Nagore E. Vitamina D: Evidencias y Controversias. *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 102 (8): 572- 88.
 77. Hii CS., Ferrante A. The non-genomic actions of vitamin D. *Nutrients*. 2016; 8 (3): 135.
 78. Keum N, Giovannucci E. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014; 111 (5): 976- 80.
 79. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct; 144 Pt A: 138- 45.
 80. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 62 (1): 60- 5.

Recibido: 25 de abril de 2017.
Aceptado: 15 de junio de 2017.

Correspondencia:
vasconia12008@gmail.com