



MEGADOSIS DE VITAMINA D: DEFINICIÓN Y EFICACIA EN EL METABOLISMO ÓSEO, RIESGO DE FRACTURA Y CAÍDAS

¹Jemina Narváez, ¹María Intriago, ¹Génessis Maldonado, ¹Roberto Guerrero, ^{1,2}Carlos Ríos
¹Universidad de Especialidades Espíritu Santo, ²Centro de Reumatología y Rehabilitación - CERER

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 29/ago/2019

Aceptado: 13/sep/2019

On-line:

Palabras clave: Vitamina D, suplementación, caídas, densidad mineral ósea.

ARTICLE INFORMATION

Article history:

Received: 29/aug/2019

Accepted: 13/sep/2019

On-line:

Keywords: Vitamin D, drug therapy, falls, fracture, mineral bone density.

RESUMEN

Introducción: En la actualidad se considera que aproximadamente más de un billón de personas alrededor del mundo tienen niveles deficientes de vitamina D. Los consensos internacionales recomiendan suplementar con vitamina D a pacientes de alto riesgo (edad avanzada, osteoporosis, falla hepática, síndromes de malabsorción, etc.) y aquellos con niveles inferiores a 30 ng/ml. Existen algunas formulaciones y dosificaciones disponibles, entre ellas, las megadosis. Al momento, no existe un consenso acerca de la definición de megadosis. Esta revisión propone definir que es una megadosis y analizar su eficacia en el metabolismo óseo, riesgo de fracturas y caídas. **Conclusión:** Se considera una megadosis a la administración de dosis superiores a 100,000 UI de vitamina D. Es evidente que el uso de megadosis aumenta las concentraciones séricas de vitamina D, sin embargo, no se ha evidenciado una disminución en el riesgo de caídas, fracturas vertebrales o cambios en la densidad mineral ósea.

ABSTRACT

Introduction: Currently, approximately one billion people around the world are considered to have deficient levels of vitamin D. International consensus recommends vitamin D supplementation to high-risk patients (old age, osteoporosis, liver failure, malabsorption syndromes, etc.) and those with levels below 30 ng/ml. There are some formulations and dosages available, including the megadoses. At the moment, there is no consensus on the definition of megadoses. This review proposes to define what is a megadoses and analyze its effectiveness in bone metabolism, risk of fractures and falls. **Conclusion:** It is considered a megadoses to the administration of a dosage higher than 100,000 IU of vitamin D. It is evident that the use of megadoses increases serum concentrations of vitamin D, however, there has been no evidence of a decrease in the risk of falls, fractures vertebral or changes in bone mineral density.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una hormona esteroide pleotrópica, su mayor parte se forma a partir de la conversión de 7-dihidrocolesterol a pre-vitamina D₃ mediante luz ultravioleta en los queratinocitos, la vitamina D₃ es luego convertida en 25-hidroxicolecalciferol (25-OHD₃) en el hígado por la enzima 25-hidroxilasa y finalmente en el túbulo proximal del riñón, la enzima 25-hidroxivitamina D- α -1-hidroxilasa la convierte en su forma activa, 1,25-dihidrocolecalciferol¹.

Su rol en el metabolismo óseo ha sido estudiado en los últimos años²⁻⁴. La vitamina D permite la absorción de calcio a nivel intestinal (Figura 1), siendo el mantenimiento de la homeostasis del calcio su función principal.

En la actualidad se considera que aproximadamente más de un billón de personas alrededor del mundo son deficientes o

insuficientes de vitamina D y que el 50 -100% de los hombres y mujeres mayores de Estados Unidos y Europa son deficientes de vitamina D⁵. En países de América Latina, con un alto índice de exposición solar, los niveles de vitamina D son deficientes. En Ecuador el 52% de la población presenta hipovitaminosis D⁶. Se ha demostrado que dosis entre 800-2000 UI y niveles séricos \geq 30ng/ml de vitamina D disminuyen el riesgo de fractura⁷.

Los consensos internacionales recomiendan suplementación de vitamina D a pacientes de alto riesgo (edad avanzada, osteoporosis, falla hepática, síndromes de malabsorción, etc.) y aquellos con niveles inferiores a 30 ng/ml^{8,9}. Existen algunas formulaciones y dosificaciones disponibles, entre ellas, las megadosis. Al momento, no existe un consenso acerca de la definición de megadosis, sin embargo, varios estudios han utilizado dosis superiores a 100,000 UI y la han clasificado como megadosis¹⁰⁻¹⁴. Esta revisión propone definir que es una megadosis y analizar su eficacia en el metabolismo óseo, riesgo de fracturas y caídas.

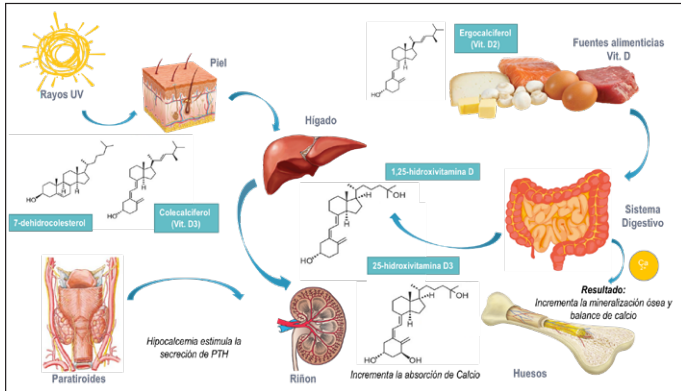


Figura 1. Funciones de la vitamina D en el metabolismo óseo. Figura original: Maldonado G.

Metodología de búsqueda

Estrategia de búsqueda.- Se realizó una búsqueda sistemática de documentos en las siguientes bases de datos: PubMed, EMBASE, Cochrane Library. Las palabras claves incluyeron "vitamina D", "megadoses", "high-dose", "bone mineral density", "risk of fracture", "muscle strength" and "falls". La estrategia de búsqueda incluyó texto libre y términos MeSH. Se buscaron estudios adicionales de la lista de referencia de ciertos estudios primarios y revisiones relevantes.

Selección de estudios.- Fueron encontrados 1178 artículos, de los cuales 40 fueron seleccionados, mediante evaluación de pares. La selección de artículos se limitó a estudios y revisiones sistemáticas en humanos y adultos, en el idioma inglés y español. Se seleccionaron los artículos que reportaban asociaciones entre altas dosis de vitamina D y caídas, riesgo de fractura, fuerza muscular, y densidad mineral ósea. Se excluyeron los estudios con formulaciones de vitamina D distintas al ergocalciferol.

Suplementación de vitamina D.- Los datos de estudios de varios países demuestran que las concentraciones séricas de 25(OH)D deberían estar entre 25-50ng/ml¹⁵⁻¹⁹, lo que corresponde a una ingesta diaria de vitamina D de 400-800 UI (10-20µg)⁹. En pacientes con osteoporosis, las guías recomiendan una suplementación de 800 UI (20µg) de vitamina D por día^{20,21}, niveles superiores como 2000 UI (50µg) diarios también puede ser administrados en casos específicos, pero no representan mayoría en las guías de tratamiento de osteoporosis^{20,22}. Las recomendaciones para suplementación de vitamina D por grupos etarios son (Tabla 1).

Las guías de la Sociedad de Endocrinología recomiendan 6000 UI (150µg) diarias por 8 semanas y una dosis de mantenimiento de 1500-2000 UI (37.5-50µg) diarias a pacientes con deficiencia de vitamina D (≤ 20 ng/ml) y con las siguientes condiciones⁸: Raquitismo, osteomalacia, osteoporosis, enfermedad renal crónica, falla hepática, síndromes de malabsorción (fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, cirugía bariátrica, enteritis por radiación), hiperparatiroidismo, medicamentos (antiepilépticos, antiretrovirales, anti fúngicos, colestiramina), población afroamericana e hispánica, mujeres embarazadas, adultos mayores y enfermedades formadoras de granulomas (sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis).

Durante los años, ha sido demostrado que una dosis diaria de 400-800 UI aumenta los niveles séricos de vitamina D, reduce los niveles de PTH y como efecto disminuye los marcadores resorptivos óseos²⁷⁻²⁹. Los primeros estudios realizados de terapia oral combinada de vitamina D y calcio fueron realizados por Chapuy y col., quienes estudiaron la relación entre la suplementación y la

Institución	Edad (años)	Dosis	Objetivo Terapéutico
Academia Nacional de Medicina, 2011 (EE.UU. y Canadá) ²³	< 1	400 UI	20 ng/ml
	1-70	600 UI	
Sociedad de Endocrinología ⁸	< 1	400-1000 UI	30 ng/ml
	1-18	600-1000 UI	
	> 18	1500-2000 UI	
Países DACH, 2012 (Austria, Alemania y Suiza) ²⁴	<1	400 UI	20 ng/ml
	>1	800 UI	
Líderes de Opinión de Vitamina D, 2013 (EVIDAS, Europa Central) ²⁵	0-6 meses	400 UI	30 ng/ml
	6-12 meses	400-600 UI	
	1-18 meses	600-1000 UI	
	16-45	1500-2000 UI	
GULF, 2018 (Emiratos Árabes) ²⁶	0-6 meses	400 UI	30 ng/ml
	6-12 meses	400-600 UI	
	1-18 meses	600-1000 UI	
	19-65	800-2000 UI	
	>65	100-2000 UI	

Tabla 1. Recomendaciones terapéuticas de vitamina D según grupos etarios.

frecuencia de fractura de cadera y otras fracturas no vertebrales. Se administró 800 UI de vitamina D junto a 1.2 g de calcio diario en mujeres sanas con una media de edad de 84 años por un período de 18 meses. Ellos demostraron que en el grupo que recibió vitamina D más calcio, el número de fractura de cadera disminuyó en un 43% ($p=0.043$) y una disminución del número total de fracturas no vertebrales en un 32% ($p=0.015$) comparado con el grupo placebo³⁰. Dawson-Hughes y col. evaluaron el efecto de la vitamina D (700 UI más 500mg de calcio) sobre el metabolismo óseo y la incidencia de fracturas no vertebrales en 389 sujetos mayores 65 años. Este estudio reportó tasas de fractura más altas en el grupo placebo que en otros ensayos controlados, donde alrededor del 22% presentaron fracturas en comparación al 12% de otros estudios similares³¹.

Yong y col. en un meta-análisis evaluaron las concentraciones séricas de vitamina D previo y posterior a la suplementación en diferentes dosis, indicando que la suplementación de dosis superiores a 100,000 UI no son efectivas para mejorar los niveles de vitamina D³²(Figura 2).

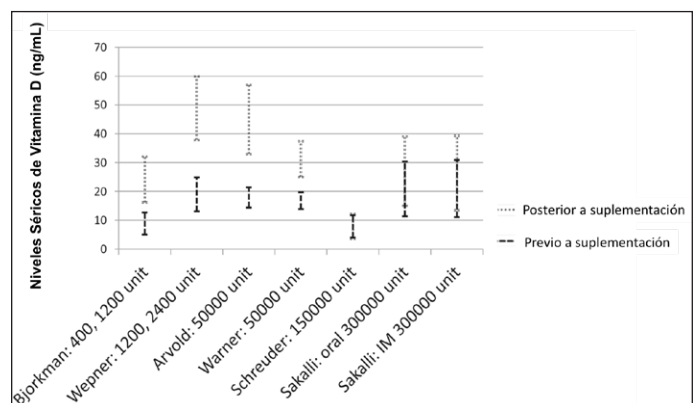


Figura 2. Distribución de los niveles séricos de la vitamina D previo y posterior a suplementación. Figura reproducida y autorizada por Yong y col.³².

DEFINICIÓN: ¿QUÉ ES UNA MEGADOSIS?

Actualmente no existe un consenso referente a la definición de una megadosis, sin embargo, varios estudios utilizan el término "megadosis", para referirse a dosis superiores de 100.000 UI de vitamina D. Cavalcante y col. calificaron a una megadosis como

el uso de 200.000 UI de vitamina D en una sola administración³³. Tarcin y col. utilizaron "megadosis" al administrar 300.000 UI de vitamina D mensuales durante 3 meses, a pacientes con deficiencia de vitamina D y evaluaron la función endotelial¹³. En la tabla 2, se describen los estudios que utilizaron megadosis para la evaluación de distintas entidades.

Estudios	Población	No. de participantes	Megadosis de Vitamina D	Duración	Estado de vitamina D en la población previo a la megadosis	Outcome	Resultados	Observaciones
Heikinheimo, 1992	Pacientes de 75-84 años que vivían en un conjunto residencial de adultos mayores	320	150,000-300,000 UI/ anual IM	5 años	-	Profilaxis de fracturas vertebrales	Total de fracturas: grupo Vitamina D 56 fracturas (16.4%), grupo control 100 (21.8%) (p = 08.034). Fracturas de miembros inferiores 9.1% vs 10.7%, respectivamente (p = 0.27).	Las fracturas fueron menos en el grupo de vitamina D solamente en mujeres.
Trivedi, 2003	Población adulta mayor en su mayoría médicos 65-85 años, reclutados de un registro nacional.	2686	100,000 UI/4 meses VO	5 años	Insuficiente: grupo de intervención 21.42 ng/ml, grupo placebo 15.40 ng/ml	Incidencia de fractura y causalidad de mortalidad total	Grupo vitamina D: riesgo relativo para primera fractura 0.78 (CI 95% 0.61-0.99 p=0.04), para fractura de cadera, muñeca, antebrazo o vertebral fue de 0.67 (CI 05% 0.48-0.93 p=0.02).	El estudio incluyó más hombres que mujeres, en su mayoría médicos lo que aumentaba el sesgo.
Smith, 2007	Población adulta mayor, ≥75 años	9440	300,000 UI/ Año VO (dosis única, cada otoño)	3 años	-	Primario: todas las fracturas no vertebrales. Secundario: fracturas de cadera, muñeca y caídas	Grupo de vitamina D: Incremento del riesgo de fracturas no vertebrales (HR 1.09 CI 95% 0.93-1.28), no efecto en caídas (HZ 0.8 CI 95% 0.93-1.04).	Métodología del estudio adecuada, randomización correcta, cálculo de la muestra presente. Debilidades: registro de caídas cada 6 meses.
Tarcin, 2009	Población joven adulta de 23.3 +/- 3 años, sanos, asintomáticos	23	300.000 UI/ mensual IM	3 meses	Insuficiente: grupo de intervención <25 ng/ml, grupo placebo 75 ng/ml	Función endotelial	Correlación positiva entre DMF y los niveles de 25(OH)D (r = 0.45; P=0.001)	El estudio compara la respuesta endotelial de la suplementación en una población deficiente de vitamina D con una población con una media de 75 mg/dL de 25(OH)D
Sanders, 2010	Mujeres de ≥70 años con alto riesgo de fractura	2256	500,000 UI/ Año VO (dosis única, cada otoño)	3-5 años	Insuficiente: grupo de intervención 15.28 ng/ml, grupo placebo 12.97 ng/ml	Riesgo de caídas y fracturas	Grupo vitamina D: Incremento de caídas (RR 1.15, CI 95% 1.02-1.30) y fracturas (RR 1.26 CI 95% 1.00-1.59). Aumento de incidencia de caídas con niveles séricos eran ≥90 nmol/L. NNH: 18 para caídas y 32 para fracturas.	Métodología del estudio adecuada, randomización correcta, cálculo de la muestra presente y registro diario de caídas disponible.
Pekkarinen, 2010	Mujeres de 63.3-78.8 años	40	800 UI diarios durante 1 año, o 97333 IU/4 meses VO	12 meses	Insuficiente: grupo de vitamina D diaria 15.57 ng/ml, grupo de vitamina de cada 4 meses 16.58 ng/ml	Eficacia de diferentes vías de administración de vitamina D enfocado en niveles séricos	E Grupo de administración diaria incrementó más su 25(OH)D que el grupo de 4 meses (P < 0.0001). 100% del grupo D y 67% del grupo 4M tuvieron niveles >50 nmol/l a los 12 meses, 47% y 28% de cada grupo alcanzaron niveles >75 nmol/l.	Fue evidente que a pesar de que los autores predijeron una mayor concentración sérica de 25(OH)D con administración de megadosis, el uso de 800 UI diarios fue superior.
Witham, 2013. VitDISH	Pacientes ≥70 años con hipertensión sistólica	159	100,000 UI/3 meses VO	1 año	Insuficiente: grupo de intervención y placebo 18 ng/ml	Diferencia de presión arterial, rigidez arterial, función endotelial, niveles de colesterol, resistencia a la insulina y péptido b-natriurético	Grupo de vitamina D aumentó una media de 8ng/dl al año (p < 0.001). No efecto de vitamina D sobre salud cardiovascular.	La diferencia del número de caídas entre los grupos no fue significativa (36 vs 46 p=0.24).
Rousseau, 2015	Pacientes con quemaduras térmicas, 29-64 años	15	200,000 UI/3 meses IM	12 meses	Insuficiente: toda la muestra estudiada 16 ng/ml	Estado de vitamina D, fuerza muscular y salud ósea durante la etapa secular de quemaduras térmicas	Incremento de los niveles de vitamina D (40 ng/ml), no hubo cambios en los marcadores óseos, aumento de fuerza muscular de los cuádriceps evaluado por prueba de velocidad.	A pesar de que la muestra es pequeña, se demostró que uno hubo cambios significativos en densidad mineral ósea.
Khaw, 2017. VIDA	Pacientes de 50-84 años, residentes de Auckland, reclutados de un registro nacional	5110	Dosis inicial 200,000 UI VO, mensual, seguido de 100,000 IU/ mensual	3-4 años	Insuficiente: toda la población estudiada 18.17 ng/ml	Enfermedad cardiovascular, infecciones respiratorias y fracturas no vertebrales	Caídas: Grupo de vitamina D 52%, grupo control 53% (HR 0.99 CI 95% 0.92-1.07 p=0.82); fracturas no vertebrales: 156 vs 136, respectivamente (HR 1.19 CI 95% 0.94-1.50 p=0.15)	Se realizó el cálculo de la muestra y detectaron que el estudio tiene 80% de probabilidad de detectar un cociente de riesgo (HR) de 0.76 para fracturas no vertebrales, anticipando que 430 participantes iban a presentar una fractura.
Gokhale, 2018	Mujeres de 19-49 años	14	Cuatro megadosis: 600,000 UI/IM, día 0, día 30-35 y día 180-190.	6 meses	-	Respuesta favorable cuando los niveles de vitamina D eran ≥50 ng/ml	El 35.7% no tuvieron niveles superiores a 50 ng/ml.	Fue una carta al editor, sin embargo, datos podrían ser de ejemplo para estudios similares.

Tabla 2. Estudios randomizados de megadosis.

Otros estudios como el VITDISH utilizaron megadosis de vitamina D (100.000 IU) cada 3 meses, para la evaluación de los efectos sobre la presión arterial, rigidez arterial, niveles de colesterol y función endotelial, sin obtener resultados satisfactorios³⁴. Scragg y col. también utilizaron megadosis (100,000-200,000 UI mensuales) para la prevención de eventos cardiovasculares, sin encontrar diferencias significativas con el grupo placebo, por lo que no recomendaron su uso para la disminución del riesgo cardiovascular³⁵. Trivedi y col. utilizaron megadosis de vitamina D (100,000 UI cada 4 meses) para la evaluación del riesgo de fractura y demostraron una disminución en la incidencia de fractura en un 22%; sin embargo, los pacientes estudiados fueron seleccionados de una base de médicos retirados de Inglaterra³⁶. Sanders y col. evaluaron la frecuencia de fracturas y caídas en pacientes intervenidos con megadosis de vitamina D (500,000 UI anuales), sin encontrar datos significativos que soporten su uso para la prevención de caídas y fracturas³⁷. A pesar de que no existe una definición universal del término megadosis, muchos estudios llaman megadosis a la administración de Vitamina D en dosis superiores a 100,000 UI.

MEGADOSIS Y RIESGO DE CAÍDAS

Las caídas están relacionadas con una menor calidad de vida, aumento de la mortalidad y morbilidad³⁸. Se considera que las caídas son la tercera causa de todos los años vividos con discapacidad según la OMS³⁹. Aproximadamente, el 30% de las personas mayores a 65 años tienen al menos una caída al año, 15% tienen más de dos caídas anuales⁴⁰⁻⁴² y el 5% de todas las caídas resultan en fracturas^{1,7}.

Se ha demostrado que niveles deficientes de vitamina D tienen un efecto negativo en la fuerza muscular, ya que existe una reducción de fibras musculares tipo II⁴³. El receptor de vitamina D promueve la síntesis de proteínas rápidas tipo II en el músculo, las cuales son responsables de la contracción rápida y en conjunto son responsables del equilibrio en las actividades de corta duración y alta intensidad; siendo la masa muscular un factor relevante para la prevención de caídas⁴⁴. Snijder y col. demostraron una asociación entre los niveles de vitamina D y riesgo de caídas en adultos mayores, los pacientes que presentaron niveles <10 ng/ml tuvieron un riesgo de caída de dos a tres veces más en un 1 año frente aquellos que presentaron niveles normales de vitamina D⁴⁵.

Smith y col. estudiaron la frecuencia de caídas a diferentes dosis de vitamina D (400, 800, 1600, 2400, 3200, 4000 y 4800 UI diarios) durante un año, fue evidente que en los grupos que recibieron de 1600-3200 UI de vitamina D la frecuencia de caídas fue menor en comparación con los grupos que recibieron dosis superiores a 4000 UI, dejando en evidencia que dosis superiores y megadosis aumentan el riesgo de caída. Además los autores evidenciaron que en el subgrupo de pacientes con caídas previas, la tasa de caídas fue del 68% en dosis bajas de vitamina D, 27% en dosis medias y 100% en dosis altas⁴⁶(Figura 3).

Sanders y col. compararon una dosis única anual de 500,000 UI vía oral de colecalciferol versus placebo en 2256 mujeres mayores 70 años con un periodo de seguimiento de 3 a 5 años. Se reportó que las mujeres del grupo de colecalciferol hubieron 171 fracturas versus 135 fracturas en el grupo de placebo (p=0.047); además 837 mujeres del grupo de vitamina D reportaron 2893 caídas versus las 2512 caídas de 769 mujeres en el grupo de placebo (p=0.03)(Figura 4)³⁷.

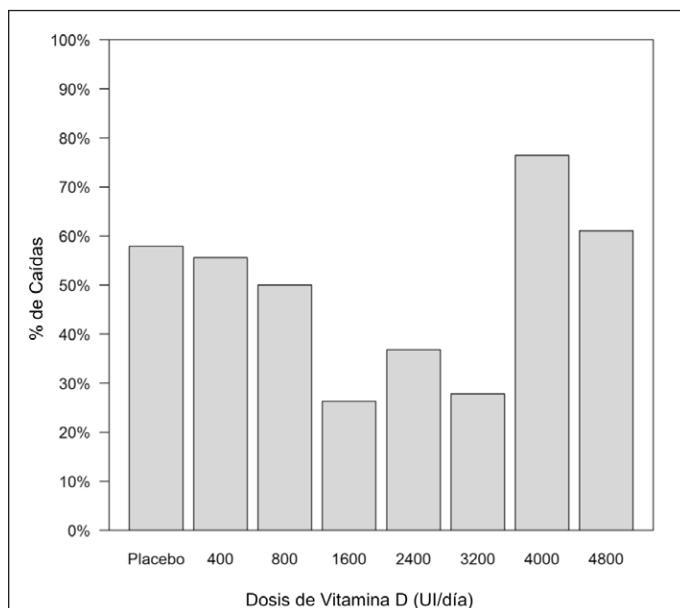


Figura 3. Porcentaje de Caídas con Diferentes Dosificaciones de Vitamina D. Reproducido y autorizado por Smith y col.⁴⁶

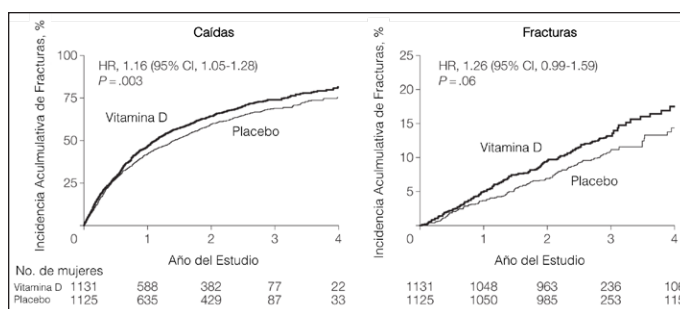


Figura 4. Plot Kaplan-Meier de la Incidencia Acumulativa de la Primera Fractura y Caída. Reproducido y autorizado por Sanders y col.¹⁴

Estos estudios nos muestran que aunque las megadosis de vitamina D son eficaces para aumentar los valores séricos de 25(OH)D, no son eficaces para disminuir el riesgo de fractura^{37,44}. Sanders y col. demostraron que los niveles séricos de vitamina D aumentan considerablemente posterior a una megadosis, sin embargo, a lo largo del tiempo los niveles caen súbitamente y continúan disminuyendo hasta llegar a niveles similares que el grupo placebo(Figura 5)¹⁴.

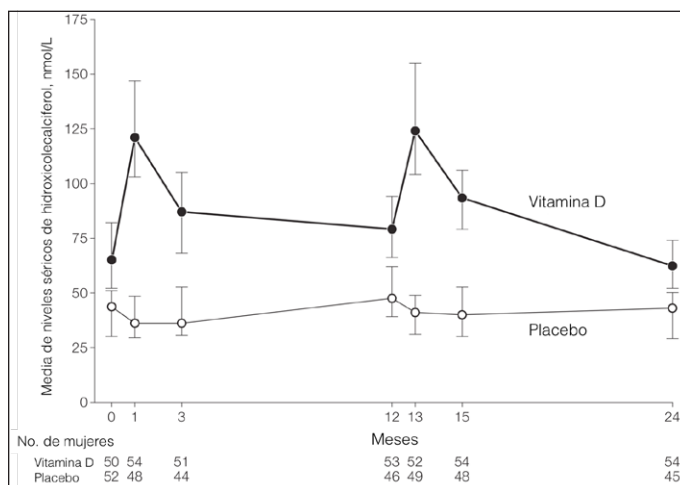


Figura 5. Niveles de 25(OH)D durante la terapia con megadosis. Reproducido y autorizado por Sanders y col.¹⁴



Incluso ha sido controversial demostrar su uso para la mejora de fuerza muscular y funcionalidad de pacientes sanos o frágiles. Latham y col. en el 2003 propusieron determinar la eficacia de una dosis única de 300,000 UI de calciferol y 10 semanas de ejercicios de resistencia de cuádriceps para reducir caídas y mejorar el rendimiento físico en adultos mayores frágiles. Se encontró que la vitamina D no alteró las medidas de rendimiento físico, incluso en pacientes con niveles séricos de 25(OH)D insuficientes (<20 ng/mL)⁴⁷.

MEGADOSIS Y RIESGO DE FRACTURAS

Smith y col. realizaron un estudio, en el cual administraron 300,000 UI anual de ergocalciferol intramuscular durante 3 años en 9440 mujeres y hombres mayores de 75 años. En el grupo placebo, 3.87% hombres y 7.70% mujeres presentaron fracturas incidentales en comparación a 3.14% hombres y 9.26% mujeres del grupo de vitamina D. Además, los investigadores no encontraron evidencia de un efecto protector de la vitamina D frente a las fracturas de cualquier sitio, o frente a las caídas; concluyendo que la administración IM de vitamina D no reduce el riesgo de fracturas no vertebrales¹².

Lyons y col. administraron 100,000 UI de ergocalciferol oral cada 4 meses en 3440 sujetos, y, demostraron que la suplementación para disminuir la incidencia de fracturas no fue suficiente, ya que se registraron 205 fracturas en el grupo de intervención y 218 fracturas en el grupo control con un cociente de riesgo de 0.85⁴⁸.

Heikinheimo y col. estudiaron el uso de megadosis como profilaxis de fracturas en pacientes con edad avanzada; administraron 150,000-300,000 UI anuales en un período de 4 años. En el grupo que recibió vitamina D, el 16.4% presentó fracturas y del grupo control, el 21.8% (p=0,034). Sin embargo, cuando se evaluaron por tipo de caída, la incidencia de fracturas de miembros inferiores en el grupo de vitamina D fue de 9.1% frente a 10.7% del grupo control (p=0.27)¹⁰. Trivedi y col. administraron 100,000 UI de colecalciferol oral cada 4 meses en 2686 médicos de Gran Bretaña con una edad superior a 65 años, se registraron 268 fracturas incidentales y 147 osteoporóticas. En el grupo que recibieron vitamina D la incidencia de la primera fractura en cualquier sitio disminuyó en un 22% y la incidencia de fracturas de cadera, muñeca y antebrazo se redujo en un 33%. No hubieron datos significativos de riesgo relativo de mortalidad y vitamina D (p=0.18)¹¹.

Recientemente, Reid y col. realizaron un ensayo clínico para determinar el efecto de las megadosis de vitamina D en la masa mineral ósea de pacientes con niveles insuficientes de 25(OH)D. Se administró una dosis mensual de 100,000 UI durante dos años y se hicieron controles de la masa ósea mediante densitometría, no se evidenciaron cambios significativos en la columna lumbar⁴⁹. Concluyendo que las megadosis no tienen un efecto positivo en el aumento de masa mineral ósea.

TOXICIDAD DE LA VITAMINA D

La toxicidad por vitamina D se caracteriza por hipercalcemia e hipercalciuria, poliuria y convulsiones⁵⁰. El informe del Instituto de Medicina de Norteamérica clasificó los niveles superiores a 125nmol/L como tóxicos y representan un daño potencial²³. Holick y col. Definieron como exceso a niveles superiores 100 ng/mL e intoxicación a niveles superiores a 150 ng/ml⁸. Una de las causas más comunes de toxicidad por vitamina D es el consumo excesivo

de productos fortificados⁵¹, los cuales debido a errores de manufactura han sido suplementados en exceso. Un estudio realizado por Blank y col. demostró un incremento en los casos de hipervitaminosis en una población de Estados Unidos, 56 casos presentaron hipervitaminosis y 2 casos fueron fatales⁵². El uso creciente de tratamientos con vitamina D también ha visto un aumento sustancial en el número de informes de intoxicación por esta, debido a la prescripción inapropiada y el uso de preparaciones de alta dosis sin receta o preparaciones sin licencia⁵³. Por otro lado el estudio VITAL, demostró que la suplementación con 2000 UI (50µg) no generan efectos adversos incluyendo hipercalcemia, cálculos renales o insuficiencia renal⁵⁴.

Los estudios realizados con megadosis y dosis altas, previamente descritos, han evidenciado un incremento de caídas y fracturas^{44,46,55}. Es probable que este efecto sea consecuencia de una toxicidad nerviosa central, en especial sobre las neuronas del cerebelo, el cual contiene una gran densidad de receptores de vitamina D⁵⁶.

CONCLUSIÓN

No existe evidencia que sustente el uso de altas dosis o megadosis de vitamina D, por lo que no se recomienda la administración de las mismas, debido al aumento del riesgo de caídas, fracturas y toxicidad.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Maldonado G, Guerrero R, Ríos C. Prevalencia de vitamina D en pacientes con enfermedades autoinmunes en Ecuador: estudio retrospectivo. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2017;24(4):205–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.08.001>
- Holick M. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med*. 2007;266–81.
- Wacker M, Holick M. Sunlight and Vitamin D. *Dermato-Endocrinology*. 2013;5(1):51–108.
- Holick M, Chen T. Vitamin D deficiency: a world-wide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1080S–6S.
- Hernigou P, Sitbon J, Dubory A, Auregan JC. Vitamin D history part III: the "modern times"—new questions for orthopaedic practice: deficiency, cell therapy, osteomalacia, fractures, supplementation, infections. *Int Orthop*. 2019;43(7):1755–71.
- Maldonado G, Paredes C, Guerrero R, Ríos C. Determination of Vitamin D Status in a Population of Ecuadorian Subjects. *Sci World J*. 2017;3831275:1–6.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012;367(1):40–9.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–30.
- Christakos S, Li S, De La Cruz J, Bikle DD. New developments in our understanding of vitamin metabolism, action and treatment. *Metab Clin Exp* [Internet]. 2019;98:112–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.06.010>
- Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, Haavisto MV, Kaarela RH, Kataja JM, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int*. 1992;51(2):105–10.
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D 3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. 2003;326(March):1–6.



12. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population- based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology*. 2007;46:1852–7.
13. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):4023–30.
14. Sanders K, Stuart A, Williamson E, Simpson J, Kotowicz M, Young D. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1815–22.
15. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–44.
16. van Schoor N, Lips P. Global Overview of Vitamin D Status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):845–70.
17. Schleicher RL, Sternberg MR, Lacher DA, Sempos CT, Looker AC, Durazo-Arvizu RA, et al. The Vitamin D status of the US population from 1988 to 2010 using standardized serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D shows recent modest increases. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(2):454–61.
18. Young NP, Weinschenker BG, Parisi JE, Scheithauer B, Giannini C, Roemer SF, et al. Perivenous demyelination: association with encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133:33–348.
19. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*. 2014;39(4):322–50.
20. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1).
21. Kanis J, McCloskey E, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):23–57.
22. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J, Advisory S. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3–44.
23. Ross AC, Manson JAE, 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.
24. German Nutrition Society (DGE). New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab*. 2012;241–6.
25. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chelbna-Sokol D, Czech-Kowalska J. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319–27.
26. Haq A, Wimalawansa S, Pludowski P, Al Anouti F. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *J Steroid Biochem Mol*. 2018;175:4–11.
27. Lips P, Graafmans W, Ooms M, Bezemer P, Bouter L. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 1996;124:400–6.
28. Meyer H, Smedshaug G, Kvaavik E, Flach J, Tverdal A, Pedersen J. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Min Res*. 2002;17(7):709–15.
29. Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Heal Nutr*. 2001;4:547–59.
30. Chapuy M, Arlot M, Duboeuf F. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *New Eng J Med*. 1992;327:1637–42.
31. Dawson-Hughes B, Harris S, Krall E, Dallal G. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *New Eng J Med*. 1997;337:670–6.
32. Yong WC, Sanguaneko A, Upala S. Effect of vitamin D supplementation in chronic widespread pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(12):2825–33.
33. Cavalcante IG de M, Silva AS, Costa MJ, Persuhn DC, Issa CTMI, Freire TL de L, et al. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of Bsm1 polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency. *Vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers*. *Exp Gerontol*. 2015;66:10–6.
34. Witham MD, Price RJG, Struthers AD, Donnan PT, Messow CM, Ford I, et al. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension the VitDISH randomized controlled trial. *JAMA Intern Med*. 2013;173(18):1672–9.
35. Scragg R, Steward A, Waayer D. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017;6:608–16.
36. Trivedi D, Doll R, Khaw K. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Br Med J*. 2003;326:469.
37. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010;303(18):1815–22.
38. Jia H, Lubetkin EI, DeMichele K, Stark DS, Zack MM, Thompson WW. Prevalence, risk factors, and burden of disease for falls and balance or walking problems among older adults in the U.S. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2019;126(April):105737. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.05.025>
39. Murray C, Lopez A. Global and regional descriptive epidemiology of disability: incidence, prevalence, health expectations and years lived with disability. Boston; 1996.
40. Tinetti M, Speechley M, Ginter S. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Eng J Med*. 1988;1701–7.
41. Blake A, Morgan K, Bendall M, Dallosso H, Ebrahim S, Arie T, et al. Falls by elderly people at home: prevalence and associated factors. *Age Ageing*. 1988;17:365–72.
42. Tromp A, Pluijm S, Smitt J. Fall-risk screening test: a prospective study on predictors for falls in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:833–44.
43. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med*. 2008;29(6):407–14.
44. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, John Orav E, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly high-dose Vitamin D treatment for the prevention of functional decline a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):175–83.
45. Snijder MB, Van Schoor NM, Pluijm SMF, Van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2980–5.
46. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:317–22.
47. Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, Moseley A, Cameron ID. A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: The frailty interventions trial in elderly subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3):291–9.
48. Lyons RA, Johansen A, Brophy S, Newcombe RG, Phillips CJ, Lervy B, et al. Preventing fractures among older people living in institutional care: A pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int*. 2007;18(6):811–8.
49. Reid I, Horne A, Mihov B. Effect of monthly high-dose vitamin D on bone density in community-dwelling older adults substudy of randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2017;282(5):452–60.
50. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, et al. Rationale and plan for vitamin D food fortification: A review and guidance paper. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(JUL):1–16.
51. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1121–7.
52. Blank S, Scanlon KS, Sinks TH, Lett S, Falk H. An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. *Am J Public Health*. 1995;85(5):656–9.
53. Sempos C, Heijboer A, Biklee D, Billerslev J, Bouillon R, Brannon P. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(2194–207).
54. Manson JAE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33–44.
55. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010;303(18):1815–22.
56. Harms LR, Burne THJ, Eyles DW, McGrath JJ. Vitamin D and the brain. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;25(4):657–69.