

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Riesgo del uso de dosis altas de vitamina D en ancianos. Una revisión a propósito de la pandemia por COVID-19

Risk of high-dose vitamin D use in the elderly during COVID 19 pandemic

Rosero-Olarte O¹.

¹Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral – ACOMM.

Autor de correspondencia: Óscar Rosero-Olarte

Correo electrónico: oscarroseromd@yahoo.com

Fecha de recepción: 2/05/2020

Fecha de aceptación: 1/07/2020

Resumen

En los últimos años la vitamina D ha sido considerada una panacea y cura de varias enfermedades, aunque el número de estudios de intervención bien realizados es escaso e incluso contradictorio. En el momento actual de la pandemia por COVID-19, se han levantado algunas voces para recomendar las dosis altas de vitamina D para el control y el tratamiento de las infecciones. El objetivo de esta revisión es proporcionar información sobre los riesgos potenciales y los eventos adversos de las dosis altas de vitamina D. A la luz de la evidencia actual, es esencial mantener los niveles de vitamina D dentro de los rangos normales. Generalmente se acepta que los valores entre 30 y 40 ng/mL son suficientes para la mayoría de la población adulta mayor, en quienes la afección por COVID-19 es más severa.

Palabras clave: accidentes por caídas, coronavirus, enfermedades cardiovasculares, fracturas óseas, vitamina D.

Abstract

Vitamin D has been considered a panacea and cure for several diseases, although the number of well-conducted intervention studies has been scarce or even contradictory. At the current time of the COVID-19 pandemic, some voices have been raised to recommend high doses for infection control and

treatment. The objective of this review is to provide information regarding the potential risks and adverse events of high-dose vitamin D. In the light of current evidence, it is essential to keep vitamin D levels within normal ranges, it is generally accepted that values between 30 and 40 ng/mL are sufficient for most of the older adult population, which is where the COVID-19 affects it most severely.

Keywords: Accidental Falls; Coronavirus; Cardiovascular Diseases; Bone Fractures; Vitamin D.

Introducción

En los últimos años, la suplementación de vitamina D ha cobrado gran interés por parte de la mayoría de las especialidades médicas, esto debido a la evidencia creciente de asociación entre los niveles bajos y las múltiples enfermedades y la publicación de trabajos prospectivos de intervención en algunas enfermedades con efectos positivos (1). Este compuesto ha sido considerado como panacea y cura de varias enfermedades, a pesar de que el número de estudios de intervención bien realizados es escaso o incluso ha dado resultados contradictorios (2).

En el momento actual de la pandemia por COVID-19, algunas voces han recomendado las dosis altas de vitamina D para el control de la infección y su tratamiento (3); sin embargo, algunos estudios previos reportaron resultados adversos con concentraciones altas en sangre, lo que sugiere que se requiere precaución al considerar la administración de suplementos en dosis altas hasta que se comprenda este fenómeno y existan ensayos clínicos para determinar la seguridad de esta conducta.

Métodos

Se trata de una revisión narrativa. Se realizaron búsquedas de publicaciones en PubMed enfocadas en resultados de salud y

asociaciones en U entre la concentración de 25 (OH) D y los efectos secundarios, con énfasis en la población de edad avanzada.

El objetivo de esta revisión es brindar información relacionada con los potenciales riesgos y eventos adversos de las dosis altas de vitamina D y la elevación de los valores sanguíneos por encima del valor considerado como fisiológico, específicamente en virtud de la pandemia por COVID-19.

Asociación con la mortalidad general

Los bajos niveles de vitamina D han sido asociados al incremento de todas las causas de mortalidad en la población general. Algunos estudios han demostrado una reducción del 3 % al 7 % en todas las causas de mortalidad en adultos no hospitalizados que reciben suplementación *versus* los que no la reciben. Sin embargo, parece ser que los niveles elevados también producen un aumento de la mortalidad (4). En una gran cohorte basada en la población de 13.331 adultos de NHANES III se sugirió la posibilidad de una relación “en forma de U”, en la cual el riesgo de mortalidad por todas las causas aumenta tanto en niveles bajos, por debajo de los 18 ng/mL, como en niveles altos, por encima de los 50 ng/mL (5). También se han evidenciado tendencias débiles no significativas en estudios más pequeños (6).

Otro estudio de seguimiento que evaluó a los sujetos de la población de NHANES durante 6 años adicionales demostró un mayor riesgo de mortalidad en valores de 25 (OH) D por encima de los 48 ng/mL ajustado por edad, raza, etnia, sexo y temporada (RR: 1,5; IC 95 %: 1,02-2,3) (7). Otro gran estudio, que incluyó más de 420.000 pacientes, demostró un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y de síndrome coronario agudo cuando la 25 (OH) D excedió los 36 ng/mL (HR: 1,13; IC 95 %: 1,04-1,22) (8), efecto que también se evidenció en un análisis que incluyó 247.574 pacientes, con un riesgo incrementado de mortalidad por todas las causas (HR: 1,42; IC 95 %: 1,31-1,52) para valores por encima de los 56 ng/mL y sugirió un nivel óptimo entre los 20 y 24 ng/mL (9). Un estudio realizado en 24.094 pacientes adultos mostró que los niveles de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/mL, así como los niveles mayores de 60 ng/mL antes de la hospitalización se asociaron a un aumento de las probabilidades de mortalidad a los 90 días (10). Sin embargo, la limitación en la mayoría de estos estudios es el bajo número de pacientes con niveles elevados.

Una explicación biológica no es evidente, pero puede estar relacionada con las propiedades anti y proinflamatorias mediadas según el umbral de vitamina D (10). En un análisis secundario de una gran cohorte de adultos que viven en la comunidad, se encontró que los niveles séricos de proteína C-reactiva (PCR) están inversamente relacionados con el aumento de los niveles de 25 (OH) D hasta aproximadamente 20 ng/mL, después de lo cual cada incremento de 10 ng/mL en el nivel de 25 (OH) D se asoció a un aumento de 0,6 mg/L en los

niveles de PCR. En promedio, un nivel de 25 (OH) D de 20 ng/mL se asoció a un nivel de PCR de 2 mg/L en esta cohorte y, por lo tanto, un nivel de 25 (OH) D de 60 ng/mL se asociaría a un nivel de PCR de más de 4 mg/L (11). Es incierto si las elevaciones basales en la PCR están asociadas a un estado inflamatorio exagerado después de una hospitalización aguda. Otra posible explicación puede estar relacionada con el papel de la vitamina D en la promoción de la absorción intestinal de fósforo. Se ha demostrado que los niveles de fosfato están directamente asociados a la mortalidad (12).

Efectos en el sistema inmunitario

La vitamina D es un mediador activo de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo y desempeña un papel clave en el equilibrio entre los diferentes tipos de células T cooperadores, es decir, T_h1 y T_h2. Se ha sugerido que las asociaciones a la función pulmonar y las enfermedades están mediadas a través de la modulación de la función de los macrófagos. La vitamina D también puede desempeñar un doble papel en ambos, potenciando y suprimiendo las respuestas mediadas por T_h2 (13, 14). Por ejemplo, en patologías como el asma, se ha planteado la hipótesis de que estos efectos contradictorios propuestos se explican por el momento y la cronicidad de la administración de vitamina D en relación con la sensibilización a alérgenos (15).

La mayoría de los estudios que evalúan 25 (OH) D en la infancia han encontrado que los niveles bajos se asocian a resultados adversos, aunque un pequeño estudio transversal encontró una asociación entre mayores concentraciones de 25 (OH) D y un mayor riesgo de asma a los 8 años (16) y una asociación en forma de U entre las concentraciones de 25 (OH) D de la sangre del cordón umbilical y la sensibilización a los aeroalérgenos en la infancia (17, 18). Las concentraciones más altas de 25 (OH) D durante el embarazo se asociaron a un mayor riesgo de asma en 178 díadas madre-hijo (19). Aunque son datos de poblaciones pequeñas, deben ser tenidos en cuenta a la hora de iniciar la suplementación de vitamina D.

Riesgo de caídas en población frágil

El receptor de vitamina D (VDR) se expresa en el músculo humano (20, 21) y la activación de la vitamina D promueve la síntesis de proteínas *de novo*, preferentemente en las fibras musculares de contracción rápida tipo II (relevante en la prevención de caídas) (22). Aunque varios metaanálisis de ensayos clínicos de suplementación con vitamina D sugieren reducciones en las caídas (23, 24) y las fracturas (25, 26), estos resultados también varían según el tipo de diseño de los ensayos.

En un ensayo que incluyó 2256 mujeres mayores con alto riesgo de fractura de cadera y donde se administró un bolo anual de 500.000 UI de vitamina D *versus* placebo, las tasas de caída aumentaron (RR: 1,15; IC 95 %: 1,02-1,30) (27), con una media

lograda de concentración de 25 (OH) D de 48 ng/mL a 1 mes y de 36 ng/mL a los 3 meses posteriores a la dosis, momento en el cual se había producido la mayoría de las caídas adicionales.

Otro ensayo probó tres dosis mensuales de vitamina D entre 200 adultos mayores que vivían en la comunidad y todos habían sufrido caídas en el año anterior (28). De los 200 participantes, el 60,5 % (121 de 200) se cayó durante el período de tratamiento de 12 meses. Los dos grupos de dosis altas mensuales, 60.000 UI y 24.000 UI + 300 microgramos de calcifediol, respectivamente, no tuvieron ningún beneficio en la función de las extremidades inferiores, aunque sí presentaron porcentajes significativamente más altos de caídas (66,9 % y 66,1 %, respectivamente) en comparación con el grupo de 24.000 UI de vitamina D sin calcifediol (47,9 %). Los participantes de este último grupo (equivalente a 800 UI/d) también experimentaron una mejoría en la función de las extremidades inferiores, así como una menor cantidad de caídas. Se observó un patrón consistente por las concentraciones sanguíneas de 25 (OH) D logradas, una mayor mejora funcional y una menor cantidad de caídas en el rango inferior de repleción de 25 (OH) D de 10,6 a 30,3 ng/mL, aunque no se observó ningún beneficio funcional y, por el contrario, sí hubo un incremento en el número de caídas, entre 44,7 y 97,3 ng/mL. Ambos ensayos sugieren que los riesgos de caídas y fracturas pueden aumentar en los adultos mayores si las concentraciones de 25 (OH) D en suero alcanzan >44,8 ng/mL, un hallazgo que requiere mayor investigación.

Una explicación puede ser que existe un rango terapéutico para la vitamina D con respecto a la prevención de caídas entre las personas mayores que tuvieron una caída previa. De hecho, estos estudios apuntan al rango entre 20 a 30 ng/mL como óptimo. Otra explicación alternativa puede ser que las dosis altas en bolo de vitamina D no son ventajosas. Además, es posible que valores más altos de 25 (OH) D se asocien a una tendencia a caminar más, lo que genera mayor riesgo de tipo de tropiezos y caídas, cuando se comparan con quienes están en cama o muy sedentarios (28).

Conclusión

A la luz de la evidencia actual, resulta fundamental mantener los niveles de vitamina D dentro de rangos normales. En general, se acepta que los valores entre 30 y 40 ng/mL son suficientes para la mayor parte de la población adulta mayor (29, 30), en quienes la afectación por COVID-19 es más severa. Las dosis altas de vitamina D en esta población pudiesen resultar contraproducentes; el posible efecto en U con efectos negativos para dosis altas y bajas podría jugar en contra en momentos de crisis.

Es evidente que la población adulta mayor es más susceptible a tener niveles bajos de vitamina D. También es claro que mantener estos bajos valores se asocia a mayores tasas de mortalidad en infecciones respiratorias; sin embargo, a la luz de la evidencia actual, decir que tener niveles por encima de los valores recomendados es protector resulta ser temerario e incluso potencialmente perjudicial para este grupo poblacional, dado el riesgo incrementado de caídas y fracturas asociados a las dosis altas de suplementación. Por tanto, la recomendación actual sería mantener a la población adulta mayor con niveles de 25 (OH) D entre 30 y 40 ng/mL. Dada la situación de confinamiento y baja exposición solar actual, una dosis promedio diaria de 800 UI sería suficiente para lograr este objetivo, evitando desde luego las formas de dosificación altas y en bolos.

Conflicto de interés

El autor ha trabajado con conferencista para los siguientes laboratorios, que venden suplementos de vitamina D: Procaps, Farma, Sanofi y Lafrancol.

Fuente de financiación

El autor no recibió patrocinio para la elaboración de este manuscrito.

Referencias

- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
- Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? 2018;178(4):D13-D25. doi: 10.1530/EJE-18-0113
- Grant WB, Lahore H, Mc Donnell SL, Baggerly C, French C, Aliano J, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988
- Garland CF, Kim JJ, Mohr SB, Burgette S, Gorham E, Grant W, et al. Meta-analysis of All-Cause Mortality According to Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Am J Public Health*. 2014;104(8):e43-50. doi: 10.2105/AJPH.2014.302034
- Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Int Med*. 2008;168(15):1629-37. doi: 10.1001/archinte.168.15.1629
- Jia X, Aucott LS, McNeill G. Nutritional status and subsequent all-cause mortality in men and women aged 75 years or over living in the community. *Br J Nutr*. 2007;98(3):593-9. doi: 10.1017/S0007114507725163
- Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Yetley E, Looker A, Schleicher R, et al. Is there a Reverse J-shaped Association between 25-Hydroxyvitamin D and All-Cause Mortality. Results from the US Nationally Representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2013;98(7):3001-9. doi: 10.1210/jc.2013-1333
- Dror Y, Giveon SM, Hoshen M, Feldhamer I, Balicer R, Feldman B, et al. Vitamin d levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a nonlinear association. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2013;98(5):2160-7. doi: 10.1210/jc.2013-1185
- Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard A, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2012;97(8):2644-52. doi: 10.1210/jc.2012-1176

10. Amrein K, Quraishi SA, Litonjua AA, Gibbons F, Pieber T, Camargo C, et al. Evidence for a U-shaped relationship between prehospital vitamin D status and mortality: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1461-9. doi: 10.1210/jc.2013-3481
11. Mellenthin L, Wallaschofski H, Grotevendt A, Völzke H, Nauck M, Hannemann A. Association between serum vitamin D concentrations and inflammatory markers in the general adult population. *Metabolism.* 2014;63(8):1056-62. doi: 10.1016/j.metabol.2014.05.002
12. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G, et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005;112(17):2627-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198
13. Litonjua A. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(3):202-7. doi: 10.1097/ACI.0b013e32832b36cd
14. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(2):80-90. doi: 10.1038/ncpendmet0716
15. Chishimba L, Thickett D, Stockley R, Wood A. The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein. *Thorax.* 2010;65(5):456-62. doi: 10.1136/thx.2009.128793
16. Hansen S, Maslova E, Strom M, Linneberg A, Halldorsson T, Granström, et al. The long-term programming effect of maternal 25hydroxyvitamin D in pregnancy on allergic airway disease and lung function offspring after 20 to 25 years of follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):169-76. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1924
17. van Oeffelen A, Bekkers M, Smit H, Kerkhof M, Koppelman G, Haveman-Nies A, et al. Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: the PIAMA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(8):784-93. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01190.x
18. Rothers J, Wright al, Stern DA, Halonen M, Camargo C. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels are associated with aeroallergen sensitization in children from Tucson, Arizona. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(5):1093-9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.015
19. Gale C, Robinson SM, Harvey NC, Jiang J, Martyn C, Godfrey K, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(1):68-77. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602680
20. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(4):611-5. doi: 10.1093/ajcn/75.4.611
21. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin H, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res.* 2004;19(2):265-9. doi: 10.1359/jbmr.2004.19.2.265
22. Dawson H. Vitamin D and muscle function. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:313-6. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.018
23. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck A, Staehelin H, Orav E, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):551-61. doi: 10.1001/archinternmed.2008.600
24. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293(18):2257-64. doi: 10.1001/jama.293.18.2257
25. Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D and fracture prevention. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(1):107-13. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.010
26. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, Lips P, Ljunggren O, Meunier P, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int.* 2006;78(5):257-70. doi: 10.1007/s00223-005-0009-8
27. Anders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson J, Kotowicz M, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(18):1815-22. doi: 10.1001/jama.2010.594
28. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer O, 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. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7148
29. Vásquez D, Cano C, Gómez A, González M, Guzmán R, Martínez J, et al. Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Medicina.* 2017;39(2):140-57.
30. Yomayusa-González N, Low-Padilla E, Oliveros-Velásquez JD, Mendivelso-Duarte F, Gómez-Gómez O, Castilla-Gutiérrez A, et al. Recomendaciones para el uso racional de la prueba 25-hidroxi vitamina D Policy Brief. *Rev Colomb Nefrol.* 2019;6(2):179-92.

Eutirox[®]

Levotiroxina Sódica



- Nueva Formulación
- El mismo principio activo
- Mayor precisión en la dosis^{1,2}



TRATAMIENTO
PRECISO Y
CONSISTENTE^{1,2}



Escanea aquí para tener
información completa de Eutirox[®]

Referencias

1. US Food and Drugs Administration (2007). FDA Acts to Ensure Thyroid Drugs Don't Lose Potency Before Expiration Date. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm161259.htm> (accessed 16 October 2017).
2. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95-105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin 2017;33(2):169-74 doi: 10.1080/03007995.2016.1246434.

Material promocional destinado exclusivamente a profesionales de la salud facultados para prescribir medicamentos de venta bajo fórmula médica. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier método gráfico, electrónico y/o mecánico, sin expreso consentimiento de Merck S.A. Merck S.A. Av. Carrera 9 # 101-67 Piso 5 Oficina 501 A Edificio Naos. Bogotá, Colombia.
www.merckgroup.com/co-es CO-EUT-00038

