












## Consenso

# Consenso colombiano de vitamina D: recomendaciones de un panel de expertos de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), 2025

Hernando Vargas-Uricoechea <sup>1</sup>, Karen Lorena Palacios-Bayona <sup>2</sup>,  
Alejandro Castellanos Pinedo <sup>3</sup>, Carlos Alfonso Builes-Barrera <sup>4</sup>, Katherine Restrepo Erazo <sup>5</sup>,  
Adriana Medina Orjuela <sup>6</sup>, Gustavo Adolfo Parra-Serrano <sup>7</sup>, Jorge Alejandro Castillo-Barcias <sup>8</sup>,  
Mónica Alexandra Terront Lozano <sup>9</sup>, Geraldine Altamar Canales <sup>10</sup>

<sup>1</sup>Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

<sup>2</sup>Clínica Salud VID, Medellín, Colombia

<sup>3</sup>Hospital San Jerónimo, Montería, Colombia

<sup>4</sup>Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>5</sup>Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia

<sup>6</sup>Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>7</sup>Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

<sup>8</sup>Los Cobos Medical Center, Bogotá, Colombia

<sup>9</sup>Centro de Investigación Uniendo, Bogotá, Colombia

<sup>10</sup>Universidad del Valle, Cali, Colombia

**Cómo citar:** Vargas-Uricoechea H, Palacios-Bayona KL, Castellanos Pinedo A, Builes-Barrera CA, Restrepo Erazo K, Medina Orjuela A, *et al.* Consenso colombiano de vitamina D: recomendaciones de un panel de expertos de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), 2025. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2025;12(1):e937. <https://doi.org/10.53853/encr.12.1.937>

Recibido: 04/Febrero/2025

Aceptado: 01/Marzo/2025

Publicado: 24/Marzo/2025

## Resumen


**Contexto:** la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE) realizó este consenso de expertos para establecer recomendaciones para la tamización y el tratamiento del déficit de vitamina D, adaptadas a las necesidades de los pacientes en Colombia.

**Objetivo:** unificar los criterios sobre la tamización, el diagnóstico, el tratamiento y los resultados clínicos del déficit de vitamina D en Colombia, a través de un enfoque multidisciplinario.

**Metodología:** entre julio de 2023 y octubre de 2024, la ACE empleó la metodología Delphi en un proceso de tres fases, las cuales incluyeron una revisión sistemática de literatura,

## Destacados

- Se resalta la importancia de realizar la tamización de la deficiencia de vitamina D en pacientes oncológicos con los siguientes criterios: antecedentes de cirugía gastrointestinal, baja exposición a la luz solar y con buen pronóstico.
- Con el fin de mejorar la fuerza y la masa muscular, se recomienda la suplementación de la vitamina

 **Correspondencia:** Hernando Vargas-Uricoechea, Carrera 5 # 13N – 36, Facultad de Ciencias de la Salud, Unicauca, Popayán, Cauca. Correo-e: [hernandovargas@unicauca.edu.co](mailto:hernandovargas@unicauca.edu.co)

evaluación de desenlaces primarios (sarcopenia, osteoporosis, etc.) y secundarios (asma, cáncer, etc.), y la formulación y validación de recomendaciones utilizando el sistema *GRADE* y la revisiones por pares.

**Resultados:** se definió la deficiencia de vitamina D como niveles de 25(OH)D <20 ng/ml. No se recomendó la tamización rutinaria en la población general, incluyendo mujeres embarazadas, aunque, sí podría considerarse en pacientes oncológicos con antecedentes de cirugía gastrointestinal. No se aconsejó la suplementación de vitamina D de manera rutinaria en gestantes, personas con prediabetes o diabetes *mellitus* tipo 2, ni para prevenir eventos cardiovasculares, sin embargo, cinco subgrupos podrían beneficiarse de la suplementación:

1. Pacientes oncológicos con cánceres de buen pronóstico.
2. Adultos mayores con sarcopenia de leve a moderada.
3. Mujeres embarazadas en riesgo de preeclampsia.
4. Personas con un alto riesgo cardiovascular.
5. Personas mayores de 70 años para prevenir fracturas, especialmente en instituciones de cuidado a largo plazo.

**Conclusiones:** se aconseja un enfoque individualizado para la suplementación de vitamina D, centrado en grupos específicos con deficiencia. Se desaconseja el uso generalizado. Se necesita más investigación en Colombia para evaluar el impacto de estas recomendaciones en la práctica clínica y resultados de salud a largo plazo.

**Palabras clave:** vitamina D, deficiencia, tamización, tratamiento, riesgo, desenlaces.

D en pacientes con sarcopenia de leve a moderada.

- Es importante tener en cuenta que, la suplementación con vitamina D en gestantes con alto riesgo de preeclampsia y deficiencia de vitamina D puede ser beneficiosa.
- En pacientes con niveles bajos de vitamina D y que presenten factores de riesgo cardiovascular preexistentes, la suplementación puede ser beneficiosa debido a la reducción de algunos desenlaces cardiovasculares.
- El riesgo de fracturas osteoporóticas se puede reducir con la suplementación de la vitamina D y calcio en personas mayores de 70 años, que viven en instituciones de cuidado a largo plazo y que presenten niveles de 25(OH) vitamina D <12 ng/ml.

## Colombian consensus on vitamin D: recommendations from a panel of experts from the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, ACE 2025

### Abstract

**Background:** The Colombian Association of Endocrinology (ACE) held this expert consensus to establish recommendations for screening and treatment of vitamin D deficiency, adapted to the needs of patients in Colombia.

**Purpose:** To unify the criteria on screening, diagnosis, treatment and clinical outcomes of vitamin D deficiency in Colombia, through a multidisciplinary approach.

**Methodology:** Between July 2023 and October 2024, the ACE used the Delphi methodology in a three-phase process. These included a systematic literature review, evaluation of primary (sarcopenia, osteoporosis, etc.) and secondary (asthma, cancer, etc.) outcomes, and the formulation and validation of recommendations using the GRADE system and peer reviews.

**Results:** Vitamin D deficiency was defined as 25(OH)D levels < 20 ng/ml. Routine screening was not recommended in the general population, including pregnant women. Screening could be considered in cancer patients with a history of gastrointestinal surgery. Routine vitamin D supplementation was not advised in pregnant women, people with prediabetes or type 2 diabetes mellitus, or to prevent cardiovascular events. However, five subgroups could benefit from supplementation:

1. Cancer patients with good-prognosis cancers.
2. Older adults with mild to moderate sarcopenia.
3. Pregnant women at risk for preeclampsia.

### Highlights

- The importance of screening for vitamin D deficiency in oncology patients with the following criteria is highlighted: a history of gastrointestinal surgery, low sun exposure, and a good prognosis.
- To improve muscle strength and mass, vitamin D supplementation is recommended for patients with mild to moderate sarcopenia.
- It is important to consider that vitamin D supplementation in pregnant women at high risk of preeclampsia and with vitamin D deficiency may be beneficial.
- In patients with low vitamin D levels who have preexisting cardiovascular risk factors, supplementation may be beneficial due to the reduction of certain cardiovascular outcomes.

4. People with high cardiovascular risk.
5. People over 70 years of age to prevent fractures, especially in long-term care institutions.

**Conclusions:** An individualized approach to vitamin D supplementation is advised, focusing on specific groups with deficiency. Widespread use is discouraged. More research is needed in Colombia to evaluate the impact of these recommendations on clinical practice and long-term health outcomes.

**Keywords:** Vitamin D, deficiency, screening, treatment, risk, outcomes.

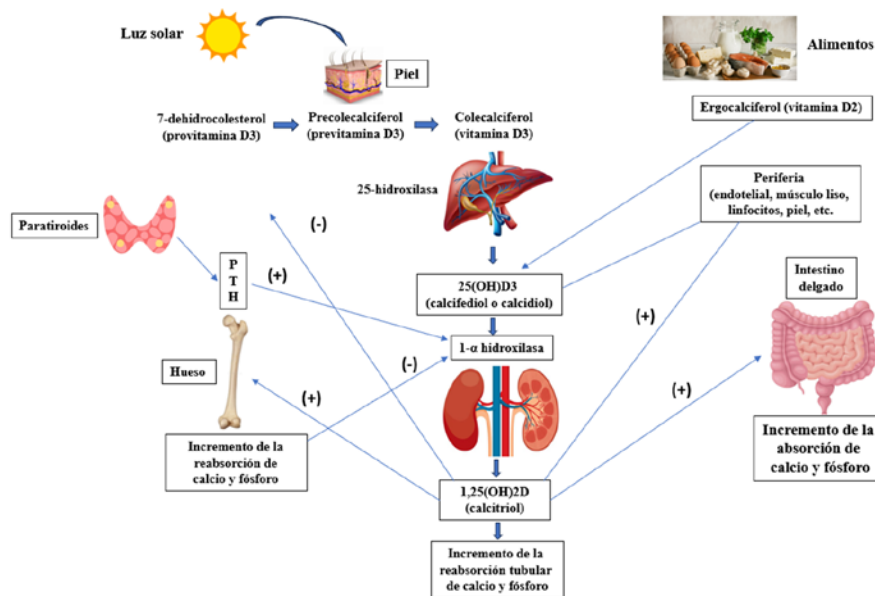
- The risk of osteoporotic fractures can be reduced with vitamin D and calcium supplementation in individuals over 70 years old living in long-term care institutions who have 25(OH) vitamin D levels <12 ng/ml.

## Introducción

La vitamina D, también conocida como colecalciferol, es una hormona esteroidea esencial. Su función principal es regular la homeostasis del calcio, además de intervenir en la formación y resorción ósea, a través de su interacción con las glándulas paratiroides, los riñones y el intestino. La fuente principal de vitamina D es la producción endógena en la piel, que ocurre tras la exposición a la luz ultravioleta B (UVB) (1-4). Aunque la dieta actúa como una fuente alternativa de vitamina D, su contribución es menos significativa, cubriendo

solo el 20% de las necesidades corporales, sin embargo, su importancia aumenta en personas mayores, institucionalizadas o en las que viven en climas externos (por ejemplo, en invierno) (1).

La vitamina D, proveniente de diversas fuentes, se metaboliza en el hígado a 25-hidroxitamina D (25(OH)D o calcifediol). Este es el principal metabolito circulante que se emplea para evaluar el estado de la vitamina D (figura 1). Una hidroxilación adicional en los riñones o en otros tejidos extrarrenales produce 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D o calcitriol), la cual ejerce efectos endocrinos, autocrinos y paracrinos (2).



**Figura 1.** Obtención y metabolismo de la vitamina D

Nota: la vitamina D actúa más como una hormona que como una vitamina, ya que puede producirse por exposición a la radiación solar (UVB) sin necesidad de fuentes externas. Regula el metabolismo del calcio y el fósforo, favoreciendo el crecimiento y el remodelado óseo. Además, tiene efectos en tejidos como la piel, la próstata, los ganglios linfáticos, el intestino, las mamas, el páncreas, la médula espinal, el cerebro, la placenta y el sistema circulatorio.

**Fuente:** elaboración propia.

Aunque la vitamina D tiene una gran importancia fisiológica y efectos diversos, la evidencia clínica no siempre confirma sus beneficios teóricos. Las recomendaciones actuales sobre el tamizaje, el diagnóstico, el tratamiento y los desenlaces clínicos en la literatura son heterogéneas, lo que puede generar incertidumbre en la práctica médica respecto al manejo adecuado de la suplementación con esta vitamina.

El presente consenso tiene como objetivo establecer directrices fundamentadas en la evidencia, con el propósito de estandarizar los criterios clínicos, mejorar la eficacia terapéutica y optimizar la utilización de recursos en el ámbito de la salud pública.

## Metodología

Entre julio de 2023 y octubre de 2024, se conformó un grupo de trabajo multidisciplinario integrado por miembros de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), junto con una especialista en geriatría. Este equipo siguió un protocolo basado en la metodología Delphi para desarrollar recomendaciones de consenso sobre la tamización, el abordaje diagnóstico, el tratamiento y los desenlaces clínicos relacionados con el déficit de vitamina D.

El estudio se dividió en tres fases. Primero se realizó una revisión sistemática de la literatura en bases de datos como Medline (PubMed), Embase, Scopus y Cochrane, para identificar la evidencia relevante. Se evaluó a la población con deficiencia de vitamina D que había recibido alguna forma de suplementación con colecalciferol, calcitriol, calcifediol o ergocalciferol y que presentó alguna asociación con diferentes desenlaces (que se clasificaron en primarios o secundarios, en virtud de la fuerza o magnitud de la evidencia científica disponible), clasificando así seis desenlaces primarios y seis desenlaces secundarios.

Los desenlaces primarios fueron: sarcopenia, osteoporosis, fracturas, caídas, desenlaces

cardiovasculares y diabetes *mellitus* tipo 2; mientras que los desenlaces secundarios fueron: asma, capacidad funcional (discapacidad), cáncer, infecciones respiratorias, COVID-19 y enfermedades autoinmunes.

Además, se evaluaron aspectos relacionados con la posología adecuada de vitamina D para su suplementación y la presentación comercial correspondiente según su principio activo. También se definieron las recomendaciones para la exposición solar en la prevención y el tratamiento del déficit de vitamina D. Todos estos aspectos aparecen en la tabla 1.

El sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* se utilizó para evaluar la solidez de las recomendaciones y la calidad de la evidencia.

Finalmente, las recomendaciones propuestas fueron examinadas y validadas a través de un proceso riguroso de revisión por pares, con el propósito de garantizar su validez y aplicabilidad. La formulación de recomendaciones siguió un enfoque sistemático de ocho etapas (resumidas a continuación) y que se representan en la figura 2.

Estas etapas fueron:

1. Consideraciones éticas.
2. Recepción y evaluación inicial de los desenlaces seleccionados para evaluar.
3. Evaluación exhaustiva de la literatura existente (revisión sistemática) y consolidación de la evidencia.
4. Desarrollo y aplicación del cuestionario de dos rondas sucesivas.
5. Ronda de discusión, recopilación de respuestas y análisis estadístico y ajuste mediante iteración.
6. Reunión de cierre para la difusión y discusión de resultados presentación y consolidación de los resultados.
7. Validación del documento final.

**Tabla 1.** Objetivo general y específicos para la realización del consenso

Objetivo general	Unificar criterios para la tamización, el abordaje diagnóstico, el tratamiento y los desenlaces clínicos de la deficiencia de vitamina D, con un enfoque multidisciplinario, para los pacientes atendidos en Colombia.
Objetivos específicos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Definir a quién se le deben solicitar pruebas de tamizaje de vitamina D.</li> <li>2. Establecer cuáles son los niveles de normalidad y la definición de deficiencia de vitamina D.</li> <li>3. Establecer los métodos para medir y evaluar la deficiencia de vitamina D, según pruebas de laboratorio.</li> <li>4. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia de vitamina D que reciban suplementación (y que presentan sarcopenia).</li> <li>5. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia de vitamina D y suplementación, en relación con osteoporosis y fracturas.</li> <li>6. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia de vitamina D que reciban suplementación, en relación específicamente con caídas.</li> <li>7. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D en relación con la salud cardiovascular.</li> <li>8. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D, en relación con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.</li> <li>9. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia de vitamina D, suplementación y embarazo.</li> <li>10. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D (y síndrome de ovario poliquístico).</li> <li>11. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D, en relación con asma.</li> <li>12. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D, en relación con la capacidad funcional.</li> <li>13. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D, en relación con cáncer.</li> <li>14. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D, en relación con infecciones respiratorias.</li> <li>15. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D, en relación con COVID-19.</li> <li>16. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D, en relación con enfermedades autoinmunes.</li> <li>17. Determinar la dosis (posología) adecuada de vitamina D que debe suplementar.</li> <li>18. Establecer cuál presentación comercial de vitamina D debe suplementarse, de acuerdo con su principio activo (colecalfiferol, calcitriol, calciferol o ergocalciferol).</li> <li>19. Definir las recomendaciones para la exposición solar en la prevención y el manejo del déficit de vitamina D.</li> </ol>

Fuente: elaboración propia.



**Figura 2.** Diagrama de flujo del proceso Delphi para la elaboración de las recomendaciones  
**Fuente:** elaboración propia.

### Consideraciones éticas

Este estudio fue clasificado como de riesgo mínimo, conforme a la Resolución n.º 8430/1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Previo al inicio del estudio, se formalizó un acuerdo de participación que garantizó la protección de la dignidad de los participantes (panelistas) del consenso y la integridad de los datos, asegurando que los mismos pudieran retirarse en cualquier momento sin consecuencias. En cumplimiento del principio ético de retiro voluntario, se debe declarar que uno de los panelistas decidió retirarse por razones personales, sin que esto afectara el desarrollo del consenso.

En cumplimiento con la Resolución n.º 2378/2008, se declara que la investigación fue patrocinada por la industria farmacéutica y que los panelistas recibieron compensación económica; no obstante, se garantiza que dicho patrocinio no influyó en los criterios de selección de los panelistas, en el desarrollo metodológico del panel

Delphi, ni en los resultados obtenidos, los cuales fueron gestionados de manera independiente por una consultora externa.

Es importante destacar que los métodos empleados en este estudio fueron cuidadosamente diseñados y ejecutados para cumplir con los principios éticos, garantizando la independencia de los resultados y la protección de los derechos y la dignidad de los participantes. Los lectores deben considerar estas implicaciones éticas al interpretar los hallazgos presentados. Además, se veló por la beneficencia, buscando que el estudio contribuyera al bienestar de los participantes y minimizara cualquier posible daño. Esto incluyó una evaluación continua de los riesgos y beneficios durante todo el desarrollo del estudio.

Adicionalmente, en concordancia con la Declaración de Helsinki, se estableció el compromiso de asegurar la transparencia en la divulgación de los resultados y el amparo de los derechos de los participantes.

## Recepción y análisis inicial de los desenlaces a evaluar

El equipo asesor metodológico se reunió con los miembros del panel Delphi para definir los desenlaces primarios, aplicando preguntas tipo "PICO" (paciente, intervención, comparación y resultado). Para los desenlaces secundarios, se realizó una descripción detallada, que se sintetizó en tablas con el objetivo de presentar la mayor cantidad de evidencia disponible de manera estructurada y accesible.

## Revisión sistemática de la literatura y síntesis de la evidencia

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos como Medline (PubMed), Embase, Scopus y Cochrane, centrada en artículos divulgados en inglés en los últimos 5 años. Las recomendaciones se calificaron en niveles de evidencia del I al V, con el propósito de reflejar solidez y profundidad de la investigación disponible. Para mantener la objetividad en las primeras rondas de discusión, la clasificación por niveles de evidencia no se compartió con el panel Delphi. Estos niveles se presentaron posteriormente, tras alcanzar un consenso preliminar, para respaldar las decisiones finales.

## Desarrollo y aplicación del cuestionario

Con base en los desenlaces identificados y la evidencia recopilada, se elaboró un cuestionario de 161 preguntas en escala tipo Likert, con un rango de valores del 1 al 9. En la primera ronda, el cuestionario se distribuyó de forma anónima mediante Google Forms, garantizando la independencia de las respuestas y evitando el sesgo de conformidad grupal. En la segunda ronda, se implementó una retroalimentación controlada, proporcionando la mediana de las respuestas y comentarios generales del grupo, permitiendo a los expertos ajustar sus respuestas bajo el anonimato, siguiendo el proceso iterativo del método Delphi (figura 2).

## Recopilación de respuestas, análisis estadístico y ronda de discusión

Se establecieron criterios específicos para alcanzar las conclusiones y recomendaciones del

consenso, de esta forma, se consideró que existía consenso a favor de una afirmación cuando la mediana de las respuestas grupales se situaba entre siete y nueve; consenso en contra de la afirmación cuando la mediana se encontraba entre uno y tres; y disenso cuando la mediana se ubicaba entre cuatro y seis. Dado que la primera ronda no logró un consenso suficiente, se procedió a una segunda ronda en la que se evaluaron nuevamente los 12 desenlaces. En esta segunda ronda, se aplicó la escala tipo Likert para definir los desenlaces principales.

## Reunión de cierre para la difusión y discusión de resultados

Tras la recopilación de los resultados, se realizó una reunión final para socializar los hallazgos y seleccionar los desenlaces más importantes. Los panelistas identificaron los seis desenlaces claves para su desarrollo y profundización en el consenso, tomando en cuenta su pertinencia e impacto en la práctica clínica.

## Validación del documento final

El documento fue revisado por los expertos del consenso y posteriormente aprobado para su publicación.

## Resultados

El proceso Delphi se llevó a cabo en varias rondas, permitiendo la consolidación de la opinión de los expertos, mediante un proceso de retroalimentación controlada. A lo largo del consenso, se alcanzó un acuerdo significativo en aspectos claves, lo que permitió establecer lineamientos para la práctica clínica en el contexto colombiano. Los principales resultados de este consenso se presentan a continuación, organizados en cuatro áreas: tamización, diagnóstico, tratamiento y desenlaces clínicos.

## Tamización para la evaluación del estado de la vitamina D

En cuanto a la tamización inicial en personas asintomáticas (tabla 2), tanto en la primera como en la segunda iteración, la mediana de respuestas indicó una clara recomendación de no realizar tamizaje universal, con una participación del

100% de los expertos. De manera similar, para las mujeres asintomáticas que no se encuentran en estado de gestación, la recomendación fue consistente con la no indicación del tamizaje.

Por otro lado, en poblaciones de riesgo como pacientes con cáncer y poca exposición a la luz solar, se observó un consenso entre los expertos que sugiere la tamización en esta población. Los estudios indican que niveles elevados de 25(OH)D al momento del diagnóstico están asociados con una mayor supervivencia (3), sin embargo, en pacientes con cáncer (en cuidados paliativos), la

recomendación fue menos clara, con una mediana de 6,5 en la primera iteración, que disminuyó a 6 en la segunda. Para aquellos pacientes con cáncer y antecedente de cirugía gastrointestinal, el consenso fue más fuerte, manteniéndose una mediana de 8 en ambas iteraciones.

En última instancia, la cuestión referente al tamizaje en pacientes con trastornos de fotosensibilidad fue eliminada después de la primera iteración, debido a la ausencia de consenso o relevancia clínica apreciable en este grupo particular.

**Tabla 2.** Resultados de la iteración sobre el tamizaje de la vitamina D

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación de los expertos
En personas asintomáticas, no se recomienda el tamizaje para evaluar la presencia de insuficiencia o deficiencia de vitamina D, definida como niveles de 25(OH)D menores a 20 ng/ml.	9	8,5	100%
En mujeres asintomáticas que no se encuentran en estado de gestación, no se recomienda el tamizaje para insuficiencia o deficiencia de vitamina D.	8,5	8,5	100%
En pacientes con cáncer y poca exposición a la luz solar, se debe realizar el tamizaje para insuficiencia o deficiencia de vitamina D.	7	7,5	100%
En pacientes con cáncer que se encuentren en cuidados paliativos, se debe realizar el tamizaje para insuficiencia o deficiencia de vitamina D.	6,5	6	100%
En pacientes con cáncer y antecedente de cirugía gastrointestinal, se debe realizar el tamizaje para insuficiencia o deficiencia de vitamina D.	8	8	100%

**Fuente:** elaboración propia.

### Criterios diagnósticos

En relación con los criterios diagnósticos (tabla 3), se ha determinado que los niveles

considerados “normales” para la 25(OH)D están entre 20 y 50 ng/ml. A lo largo de este consenso, cuando se hace referencia a los

“niveles”, “concentraciones” o “valores” en suero de vitamina D, nos estamos refiriendo a la 25(OH)D, salvo que se indique lo contrario. Este rango fue ampliamente aceptado como “adecuado” para la práctica clínica en el contexto colombiano. Además, se destacó que los niveles <12 ng/ml son especialmente relevantes para guiar el diagnóstico y el manejo clínico en las poblaciones objetivo de este consenso (y se definió como deficiencia clínicamente relevante o severa).

Es fundamental señalar que las concentraciones séricas de 25(OH)D pueden guiar la implementación de estrategias de suplementación basadas en los requerimientos clínicos. Los niveles <12 ng/ml suelen asociarse con un mayor riesgo de complicaciones metabólicas y

óseas, lo que puede requerir intervenciones más intensivas. En cambio, niveles entre 12 y 20 ng/ml podrían abordarse con dosis de mantenimiento o ajustes moderados en el tratamiento. Una concentración adecuada de 25(OH)D es aquella que permite mantener los niveles de la hormona paratiroidea (*PTH*, sigla en inglés de *parathyroid hormone*) dentro de los límites normales, evitando así complicaciones asociadas. Por lo general, los niveles de 25(OH)D >20 ng/ml se consideran adecuados en la práctica clínica, subrayando la importancia de personalizar la suplementación, de acuerdo con los parámetros específicos del paciente y los objetivos terapéuticos establecidos por las guías actuales (4-5).

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos para la deficiencia de vitamina D

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
Niveles de “normalidad” para la 25(OH)D: 20–50 ng/ml	8	8	100%
Niveles de 25(OH)D <20 ng/ml que se consideran como “deficiencia”	8,5	8	100%
Niveles de 25(OH)D <12 ng/ml que se consideran como “deficiencia clínicamente relevante”	9	9	100%

**Nota:** 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; ng/ml: nanogramos por mililitro.

**Fuente:** elaboración propia.

### Criterios para la toma de la muestra en la evaluación de los niveles de vitamina D

El consenso alcanzado en relación con la toma de la muestra para la medición de los niveles de vitamina D en la práctica clínica fue claro y consistente a lo largo de las dos iteraciones del proceso Delphi (tabla 4). Se estableció que la medición de la vitamina D debe realizarse en suero, a través de muestras de sangre obtenidas

por venopunción, lo cual es el estándar en la práctica clínica.

Además, se consensó que la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (*LC-MS/MS*, según sus siglas en inglés) es el método *gold standard* para analizar la vitamina D, destacando por su especificidad, sensibilidad y capacidad de analizar múltiples metabolitos a la vez.

Por otro lado, aunque los métodos de inmunoensayo son los más utilizados en los laboratorios clínicos debido a su automatización y rapidez en la obtención de resultados, los expertos señalaron las desventajas de estos métodos, como la variabilidad de los resultados, una menor precisión en los metabolitos, una

menor sensibilidad o interferencias con otras moléculas o componentes del suero.

Entre las limitaciones, se mencionaron la falta de especificidad de los anticuerpos utilizados y la interferencia (significativa) que se puede presentar en los resultados.

**Tabla 4.** Resultados de las iteraciones sobre los criterios para la toma de la muestra en la medición de los niveles de vitamina D

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación de expertos
La medición de vitamina D en la práctica clínica se realiza en suero, a través de muestras de sangre obtenidas por venopunción.	9	9	100%
La cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem ( <i>LC-MS/MS</i> ) es el método <i>gold standard</i> para la determinación analítica de la vitamina D, dada su especificidad y sensibilidad sobre las otras pruebas y su habilidad para analizar múltiples metabolitos de forma simultánea.	9	9	100%
Los métodos inmunoanalíticos son los más utilizados en los laboratorios clínicos para la medición de vitamina D, por su automatización y rapidez en los resultados, sin embargo, las desventajas de estos métodos son la falta de especificidad en los anticuerpos utilizados y la interferencia (significativa) que se puede presentar en los resultados.	9	9	100%

**Fuente:** elaboración propia.

### Dosis de vitamina D que debe ser suplementada

Los resultados obtenidos de la evaluación sobre la suplementación de vitamina D muestran

un consenso generalizado entre los expertos, con una participación del 100% (tabla 5).

A lo largo de este documento (y en los casos especiales cuando se hace referencia a la

suplementación con vitamina D) se utilizarán los términos “vitamina D” y “colecalfiferol” de manera indistinta (a menos que se especifique lo contrario).

En este sentido, para población adulta, se recomienda una dosis mensual de vitamina D de 60000 unidades internacionales (UI), equivalentes a 2000 UI/día, para alcanzar una concentración adecuada en sangre ( $\geq 20$  ng/ml). En pacientes pediátricos, la dosis máxima tolerada se define como una dosis de 1000 UI/día para niños de 0 a 12 meses y de 2000 UI/día para niños de 1 a 10 años.

Se considera que la suplementación de vitamina D en forma de *spray* bucal (2000 UI/día) y gotas orales (2000 UI/día) es igualmente efectiva para elevar los niveles en sangre en pacientes entre los 3 y 18 años.

Para adultos, la dosis máxima de vitamina D se establece en 4000 UI/día. En adultos con sobrepeso u obesidad y prediabetes, se mantiene la misma dosis máxima de 4000 UI/día, sin que se evidencie un aumento en el riesgo de hipercalcemia, hipercalciuria o nefrolitiasis.

Adicionalmente, se considera el concepto de “megadosis” de vitamina D, cuando la dosis supera las 100 000 UI a la semana o las 200 000 UI de colecalfiferol en una sola administración, las cuales han demostrado que aumentan las concentraciones séricas de vitamina D de manera rápida. No obstante, estas dosis se han asociado con un aumento significativo en el riesgo de hipercalcemia o de hipercalciuria (6-7). Estas “megadosis” podrían tener utilidad en pacientes críticamente enfermos, como lo demuestra una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, donde se utilizaron dosis entre 50000 UI/día hasta 540000 UI (en dosis única), evidenciando que la suplementación con vitamina

D redujo significativamente la mortalidad general (riesgo relativo (RR): 0,78; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,62-0,97;  $p=0,03$ ;  $I^2=35\%$ ) (8-9).

Por otra parte, se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D afecta negativamente la fuerza muscular, específicamente en la disminución de las fibras musculares tipo II, las cuales son esenciales para los movimientos rápidos y de alta intensidad; no obstante, las “megadosis” no han demostrado beneficio en la reducción del riesgo de caídas o de fracturas y pueden, incluso, incrementar su riesgo en algunos casos, tal como se encontró en un estudio en donde se suministraron dosis anuales de vitamina D de 500 000 UI, observándose un mayor número de caídas y de fracturas en el grupo tratado con vitamina D, en comparación con el grupo placebo (6).

Adicionalmente, las dosis de vitamina D (en presentaciones comerciales de 100 000 UI, mensuales), aportan en promedio 3333 UI/día de la vitamina, lo cual se podría traducir en una mayor adherencia al tratamiento. Estas presentaciones son capaces de lograr el objetivo de “normalizar” los niveles de 25(OH)D en menor tiempo (respecto a otras presentaciones de colecalfiferol y esquemas con dosis promedio diarias) y con un buen perfil de seguridad. Algunos esquemas recomiendan una tableta mensual por tres a seis meses (evaluando el nivel de 25(OH)D en sangre al cabo de este tiempo, para evitar la sobredosificación), mientras que otros sugieren suministrar esta dosis trimestralmente; sin embargo, se esperan resultados a largo plazo sobre su efecto en desenlaces metabólicos y no metabólicos mayores y en diferentes subgrupos poblacionales para determinar sus indicaciones específicas.

**Tabla 5.** Resultados de las iteraciones sobre las dosis de vitamina D a suplementar, en niños y adultos

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
Para adultos, se recomienda una dosis de 60000 UI mensuales (equivalentes a 2000 UI/día) de suplementación de vitamina D para alcanzar una adecuada concentración en sangre (entre 20 y 50 ng/ml).	7,5	8	100%
Para pacientes pediátricos, la dosis máxima recomendada de suplementación de vitamina D se define como: a. 1000 UI/día para niños de 0 a 12 meses. b. 2000 UI/día para niños de 1 a 10 años.	6,5 5	-	100%
La suplementación de vitamina D en <i>spray</i> bucal (2000 UI/día) y gotas orales (2000 UI/día) en pacientes entre los 3 y los 18 años es igualmente efectiva para elevar los niveles séricos de vitamina D.	7	7,5	100%
En adultos, la dosis máxima recomendada de suplementación de vitamina D es la equivalente a 4000 UI/día.	6	5,5	100%
En adultos con sobrepeso u obesidad y prediabetes, la dosis máxima recomendada de suplementación de vitamina D es equivalente a 4000 UI/día y no se ha evidenciado aumento en el riesgo de hipercalcemia, hipercalciuria o nefrolitiasis.	7,5	7,5	100%
En mujeres posmenopáusicas, la dosis oral de mantenimiento para la suplementación de vitamina D es 2000-4000 UI/día.	7	7	100%

**Nota:** UI: unidades internacionales.

**Fuente:** elaboración propia.

### ¿Cuál vitamina D debe suplementarse según su principio activo (colecalciferol, calcifediol, calcitriol o ergocalciferol)?

#### ***Colecalciferol***

Es la forma preferida de suplementación de vitamina D y se considera la primera opción, tanto para el tratamiento como para la profilaxis, al no

interferir con el metabolismo del calcio ni con otros componentes de la regulación hormonal (10). Se destaca su eficacia superior al ergocalciferol en la elevación de los niveles séricos de 25(OH)D. Además, es aceptado internacionalmente en el tratamiento de la osteoporosis.

#### ***Calcifediol***

Se recomienda su uso en pacientes con falla hepática o síndrome de malabsorción intestinal

severo. Se considera más potente y rápido que el colecalciferol para elevar los niveles de 25(OH)D y debe ser utilizado como primera opción cuando el colecalciferol no es efectivo o cuando se requiera una elevación rápida de los niveles séricos. Se considera beneficioso para adultos mayores, especialmente en aquellos con comorbilidades y polifarmacia (10).

Para tratar la deficiencia de vitamina D y prevenirla en pacientes con riesgos identificados, se recomienda una cápsula (0,266 mg) una vez al mes. Esta misma dosis también se sugiere como coadyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis. En algunos pacientes, podrían ser necesarias dosis más altas tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia. En estos casos, la dosis máxima administrada no debe exceder de una cápsula por semana y siempre debe individualizarse el tiempo de uso, de acuerdo con las indicaciones y los objetivos planteados.

### **Calcitriol**

Su indicación está claramente establecida para condiciones que perturban el metabolismo intrínseco de la vitamina D (por ejemplo:

enfermedad renal crónica o en presencia de hipoparatiroidismo). Estos resultados subrayan la importancia del colecalciferol como la opción principal en la suplementación de vitamina D, mientras que el calcifediol y el calcitriol son considerados en situaciones clínicas específicas donde se requieren alternativas más potentes o rápidas (11).

### **Ergocalciferol**

En cuanto al ergocalciferol (o vitamina D<sub>2</sub>), en un estudio retrospectivo con 1446 pacientes con dosis heterogéneas de la molécula se evidenció un aumento en los niveles de 25(OH)D, de 20 ng/ml a 30 ng/ml en un periodo de seis meses (12); no obstante, comparado con el colecalciferol, ha demostrado ser menos efectivo en incrementar la concentración de 25(OH)D (13). Adicionalmente, se han encontrado otros efectos en la regulación de los niveles de la PTH (14).

Los resultados de las iteraciones, en relación con cuál tipo de vitamina D (según su principio activo) debe ser suplementada, se encuentran en la tabla 6.

**Tabla 6.** Resultados de las iteraciones sobre el tipo de principio activo de vitamina D a suplementar

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
En cuanto al colecalciferol:			
Es la forma de suplementación de vitamina D que garantiza que los pacientes con deficiencia alcancen niveles óptimos, por lo que debe ser usada y prescrita en la mayoría de los casos.	a. 8	a. 8	100%
Es la forma de suplementación de vitamina D aceptada internacionalmente en el tratamiento de la osteoporosis.	b. 8,5	b. 8,5	
Debe ser considerado como la primera opción de suplementación de vitamina D, tanto para el tratamiento como para profilaxis de dicha deficiencia.	c. 8	c. 8	
Tiene una mayor eficacia respecto al ergocalciferol (como suplementación de vitamina D) para elevar los niveles séricos de 25(OH)D.	d. 8	d. 8	

En cuanto al calcifediol: Debe formularse como suplementación de vitamina D en pacientes con falla hepática o síndrome de malabsorción intestinal severo. Es más potente y rápido que el colecalciferol como suplementación de vitamina D, para elevar los niveles de 25(OH)D. Debe ser utilizado como primera opción en la suplementación de vitamina D, cuando con el uso de colecalciferol no se mejoren los niveles de 25(OH)D o cuando una elevación rápida de los niveles sea necesaria. Es más beneficioso para suplementar vitamina D en los adultos mayores en comparación con el colecalciferol, dado que aumenta rápidamente los niveles séricos y alcanza niveles óptimos, especialmente en aquellos con comorbilidades y polifarmacia.	a. 8,5  b. 8,5  c. 8  d. 8	a. 9  b. 8,5  c. 8  d. 7,5	100%
La indicación para el uso de calcitriol como suplementación de vitamina D, incluye a las alteraciones del metabolismo intrínseco de la vitamina; por ejemplo, la insuficiencia renal o el hipoparatiroidismo.	9	9	100%

Fuente: elaboración propia.

## Exposición solar en la prevención y el manejo del déficit de vitamina D

El grupo de expertos definió varios criterios en la evaluación de este ítem, estos fueron: uso de bloqueador solar, exposición a rayos ultravioleta artificiales, exposición solar recomendada, exposición solar excesiva y protección ocular. En este sentido, los resultados que más comúnmente se encuentran en la literatura, fueron los siguientes:

### **Uso de bloqueador solar**

Existe consenso en que el uso de bloqueador solar o pantalla solar de amplio espectro (protección UVB y UVA) no afecta significativamente la síntesis de vitamina D durante la exposición solar.

### **Exposición a rayos ultravioleta artificiales**

La exposición a rayos UV de manera artificial no se recomienda como método para la síntesis de vitamina D, ni para la prevención o manejo de su déficit.

### **Exposición solar recomendada**

Para la síntesis de vitamina D, se recomienda una exposición solar de 5–15 minutos, con un máximo de 30 minutos entre las 10 a. m. y las 3 p. m. La frecuencia de exposición puede ser muy variable, aunque al inicio podría recomendarse de una a dos veces por semana, aunque este tiempo debe guiarse (idealmente) por el índice de rayos ultravioleta (UVI, según sus siglas en inglés) local, además de tener en cuenta los múltiples aspectos clínicos, epidemiológicos, enfermedades de base, fototipo de piel, entre otros (15).

### **Exposición solar excesiva**

No ofrece beneficios adicionales para la síntesis o el manejo del déficit de vitamina D.

### **Protección ocular**

Se recomienda protección ocular contra los rayos ultravioleta durante la exposición solar.

En la tabla 7 se exponen los resultados de las iteraciones, respecto a la exposición solar y sus

indicaciones en el tratamiento de la deficiencia de vitamina D.

**Tabla 7.** Resultados de las iteraciones sobre exposición solar y deficiencia de vitamina D

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
El uso de bloqueador solar o pantalla solar, diario o recreacional, de amplio espectro con protección para rayos UVB y UVA, no afecta la síntesis de vitamina D durante la exposición solar.	2	2	100%
La exposición a rayos ultravioleta de manera artificial no está recomendada como mecanismo para la síntesis de vitamina D, prevención o manejo de su déficit.	7	7,5	100%
Se recomienda la exposición solar entre 5 y 15 minutos, con un máximo de 30 minutos entre las 10 a. m. y las 3 p. m., para la síntesis de vitamina D, la prevención y el manejo de su déficit (iniciando con una frecuencia de exposición de una a dos veces por semana); sin embargo, el tiempo de exposición permitido debe guiarse por el <i>UVI</i> local, condiciones de salud de base, entre otros aspectos.	8	8	100%
A las personas con piel de fototipo V, se les recomienda un mayor tiempo de exposición solar, entre 25 y 40 minutos, entre las 10 a. m. y las 3 p. m., para la síntesis de vitamina D, prevención y manejo de su déficit (iniciando con una frecuencia de exposición de una a dos veces por semana).	8	8	100%
No hay ninguna ventaja ante una exposición solar excesiva para la síntesis, prevención y manejo del déficit de vitamina D.	7,5	8	100%
Se recomienda que durante la exposición solar para la síntesis, la prevención y el manejo del déficit de vitamina D, haya protección ocular contra los rayos ultravioleta.	8	9	100%

**Nota:** UVA: radiación ultravioleta A; UVB: radiación ultravioleta B; UVI: índice de rayos ultravioleta.

**Fuente:** elaboración propia.

## Desenlaces clínicos evaluados

La selección de recomendaciones Delphi se basó en la evidencia científica, para la cual

se desarrolló una búsqueda de tipo revisión sistemática (tabla 8).

**Tabla 8.** Criterios y pautas de la búsqueda sistemática de la literatura en las diferentes bases de datos

**PICO: En pacientes con deficiencia de vitamina D (P), ¿la suplementación con vitamina D (I), en comparación con el placebo (C), mejora los desenlaces relacionados con la sarcopenia (O)?**

**Pubmed:** (("Vitamin D deficiency"[Mesh] OR "vitamin D deficiency"[tiab] OR "low vitamin D levels"[tiab] OR "insufficient vitamin D"[tiab]) AND ("Vitamin D"[Mesh] OR "vitamin D supplementation"[tiab] OR "cholecalciferol"[tiab] OR "ergocalciferol"[tiab] OR "vitamin D therapy"[tiab]) AND ("Sarcopenia"[Mesh] OR "sarcopenia"[tiab] OR "muscle mass"[tiab] OR "muscle strength"[tiab] OR "muscle function"[tiab] OR "muscle performance"[tiab]))

**Embase:** ('vitamin D deficiency'/exp OR 'vitamin D deficiency' OR 'low vitamin D' OR 'insufficient vitamin D') AND ('vitamin D'/exp OR 'vitamin D supplementation' OR 'cholecalciferol'/exp OR 'ergocalciferol'/exp OR 'vitamin D therapy') AND ('sarcopenia'/exp OR 'muscle mass' OR 'muscle strength' OR 'muscle function' OR 'muscle performance')

**Scopus:** (TITLE-ABS-KEY ("vitamin D deficiency" OR "low vitamin D" OR "insufficient vitamin D") AND TITLE-ABS-KEY ("vitamin D supplementation" OR "vitamin D therapy" OR cholecalciferol OR ergocalciferol) AND TITLE-ABS-KEY ("sarcopenia" OR "muscle mass" OR "muscle strength" OR "muscle function" OR "muscle performance"))

**Cochrane:** ("vitamin D" AND "sarcopenia") AND ("muscle strength" OR "frailty")

**PICO: En pacientes con deficiencia de vitamina D (P), ¿la suplementación con vitamina D (I), en comparación con el placebo (C), reduce el riesgo de osteoporosis y fracturas (O)?**

**Pubmed:** ("Vitamin D deficiency"[Mesh] OR "vitamin D deficiency"[tiab] OR "low vitamin D"[tiab]) AND ("Vitamin D supplementation"[tiab] OR "cholecalciferol"[tiab] OR "ergocalciferol"[tiab] OR "Vitamin D"[Mesh]) AND ("Osteoporosis"[Mesh] OR "osteoporosis"[tiab] OR "bone density"[tiab] OR "bone loss"[tiab]) AND ("Fractures, Bone"[Mesh] OR "bone fractures"[tiab] OR "fracture risk"[tiab] OR "fractures"[tiab]))

**Embase:** ('vitamin D deficiency'/exp OR 'vitamin D deficiency' OR 'low vitamin D') AND ('vitamin D'/exp OR 'vitamin D supplementation' OR 'cholecalciferol'/exp OR 'ergocalciferol'/exp) AND ('osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis' OR 'bone density' OR 'bone loss') AND ('bone fracture'/exp OR 'fractures' OR 'fracture risk')

**Scopus:** (TITLE-ABS-KEY ("vitamin D deficiency" OR "low vitamin D") AND TITLE-ABS-KEY ("vitamin D supplementation" OR "cholecalciferol" OR "ergocalciferol") AND TITLE-ABS-KEY ("osteoporosis" OR "bone density" OR "bone loss") AND TITLE-ABS-KEY ("bone fractures" OR "fracture risk" OR "fractures"))

**Cochrane:** ("vitamin D deficiency" OR "vitamin D" OR "low vitamin D" OR cholecalciferol OR ergocalciferol) AND ("fractures" OR "bone fractures" OR "hip fractures" OR "fracture prevention" OR "fracture risk") AND ("osteoporosis" OR "bone density" OR "bone health")

**PICO: En mujeres embarazadas con deficiencia de vitamina D (P), ¿la suplementación con vitamina D (I), en comparación con el placebo (C), reduce el riesgo de parto pretérmino, diabetes gestacional, preeclampsia, hipertensión gestacional, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, mortalidad perinatal e hipocalcemia neonatal (O)?**

**Pubmed:** ("Vitamin D deficiency"[Mesh] OR "vitamin D deficiency"[tiab] OR "low vitamin D"[tiab]) AND ("Vitamin D supplementation"[Mesh] OR "vitamin D"[tiab] OR "cholecalciferol"[tiab] OR "ergocalciferol"[tiab]) AND ("pregnancy"[Mesh] OR "pregnant women"[tiab]) AND ("preterm birth"[Mesh] OR "preterm birth"[tiab] OR "preterm labor"[tiab] OR "diabetes, gestational"[Mesh] OR "gestational diabetes"[tiab] OR "preeclampsia"[Mesh] OR "hypertensive disorders of pregnancy"[tiab] OR "fetal growth restriction"[Mesh] OR "intrauterine growth restriction"[tiab] OR "low birth weight"[Mesh] OR "low birth weight"[tiab] OR "perinatal mortality"[Mesh] OR "neonatal mortality"[tiab] OR "neonatal hypocalcemia"[tiab])

**Embase:** ('vitamin D deficiency'/exp OR 'vitamin D deficiency' OR 'low vitamin D') AND ('vitamin D supplementation'/exp OR 'vitamin D' OR 'cholecalciferol'/exp OR 'ergocalciferol'/exp) AND ('pregnancy'/exp OR 'pregnant women') AND ('preterm birth'/exp OR 'preterm labor' OR 'gestational diabetes'/exp OR 'diabetes, gestational' OR 'preeclampsia'/exp OR 'hypertensive disorders of pregnancy' OR 'intrauterine growth restriction'/exp OR 'low birth weight'/exp OR 'fetal growth restriction' OR 'perinatal mortality'/exp OR 'neonatal mortality' OR 'neonatal hypocalcemia')

**Scopus:** (TITLE-ABS-KEY("vitamin D deficiency" OR "low vitamin D") AND TITLE-ABS-KEY("vitamin D supplementation" OR "cholecalciferol" OR "ergocalciferol") AND TITLE-ABS-KEY("pregnancy" OR "pregnant women") AND TITLE-ABS-KEY("preterm birth" OR "preterm labor" OR "gestational diabetes" OR "diabetes, gestational" OR "preeclampsia" OR "hypertensive disorders of pregnancy" OR "intrauterine growth restriction" OR "fetal growth restriction" OR "low birth weight" OR "perinatal mortality" OR "neonatal mortality" OR "neonatal hypocalcemia"))

**Cochrane:** ("vitamin D deficiency" OR "low vitamin D") AND ("vitamin D supplementation" OR "cholecalciferol" OR "ergocalciferol") AND ("pregnancy" OR "pregnant women") AND ("preterm birth" OR "preterm labor" OR "gestational diabetes" OR "diabetes, gestational" OR "preeclampsia" OR "hypertensive disorders of pregnancy" OR "intrauterine growth restriction" OR "fetal growth restriction" OR "low birth weight" OR "perinatal mortality" OR "neonatal mortality" OR "neonatal hypocalcemia")

**PICO: En pacientes con deficiencia de vitamina D (P), ¿la suplementación con vitamina D (I), en comparación con el placebo (C), reduce el riesgo de insuficiencia cardiaca, mortalidad cardiovascular, fibrilación auricular, accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM), revascularización coronaria y angina inestable (O)?**

**Pubmed:** ("Vitamin D Deficiency"[Mesh] OR "vitamin D deficiency"[tiab] OR "low vitamin D"[tiab]) AND ("Vitamin D supplementation"[tiab] OR "vitamin D"[tiab] OR "cholecalciferol"[tiab] OR "ergocalciferol"[tiab]) AND ("Heart Failure"[Mesh] OR "heart failure"[tiab] OR "Cardiovascular Mortality"[tiab] OR "cardiovascular death"[tiab] OR "Atrial Fibrillation"[Mesh] OR "atrial fibrillation"[tiab] OR "Stroke"[Mesh] OR "cerebrovascular accident"[tiab] OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "myocardial infarction"[tiab] OR "Revascularization"[tiab] OR "angioplasty"[tiab] OR "Angina, Unstable"[Mesh] OR "unstable angina"[tiab]) AND (humans[MeSH Terms])

**Embase:** ('vitamin D deficiency'/exp OR 'vitamin D supplementation'/exp OR 'cholecalciferol'/exp OR 'ergocalciferol'/exp) AND ('heart failure'/exp OR 'atrial fibrillation'/exp OR 'stroke'/exp OR 'myocardial infarction'/exp OR 'unstable angina'/exp) AND ('cardiovascular mortality' OR 'major adverse cardiovascular events') AND [humans]/lim NOT ('osteoporosis'/exp OR 'bone diseases'/exp OR 'vitamin D metabolism'/exp OR 'kidney diseases'/exp)

**Scopus:** (TITLE-ABS-KEY ("vitamin D deficiency" OR "vitamin D supplementation" OR cholecalciferol OR ergocalciferol)) AND (TITLE-ABS-KEY ("heart failure" OR "atrial fibrillation" OR "stroke" OR "myocardial infarction" OR "unstable angina")) AND (TITLE-ABS-KEY ("cardiovascular mortality" OR "major adverse cardiovascular events")) AND NOT (TITLE-ABS-KEY ("osteoporosis" OR "bone diseases" OR "vitamin D metabolism" OR "kidney diseases"))

**Cochrane:** ("vitamin D deficiency" OR "vitamin D supplementation" OR cholecalciferol OR ergocalciferol) AND ("heart failure" OR "atrial fibrillation" OR "stroke" OR "myocardial infarction" OR "unstable angina" OR "cardiovascular mortality" OR "major adverse cardiovascular events") NOT ("osteoporosis" OR "bone diseases" OR "vitamin D metabolism" OR "kidney diseases")

**PICO: En pacientes con deficiencia de vitamina D (P), ¿la suplementación con vitamina D (I), en comparación con el placebo o sin suplementación (C), mejora los desenlaces relacionados con el control glicémico, la resistencia a la insulina, la hemoglobina glucosilada (HbA1c), la incidencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares, y la progresión de la diabetes mellitus tipo 2 (O)?**

**Pubmed:** ("Vitamin D Deficiency"[Mesh] OR "vitamin D deficiency"[tiab] OR "low vitamin D"[tiab]) AND ("Vitamin D supplementation"[tiab] OR "vitamin D"[tiab] OR "cholecalciferol"[tiab] OR "ergocalciferol"[tiab]) AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabetes"[tiab] OR "T2DM"[tiab]) AND ("Glycemic control"[tiab] OR "insulin resistance"[tiab] OR "HOMA-IR"[tiab] OR "HbA1c"[tiab] OR "microvascular complications"[tiab] OR "macrovascular complications"[tiab] OR "retinopathy"[tiab] OR "neuropathy"[tiab] OR "nephropathy"[tiab] OR "cardiovascular disease"[tiab] OR "stroke"[tiab]) AND (humans[MeSH Terms])

**Embase:** ('vitamin D deficiency'/exp OR 'vitamin D supplementation'/exp OR 'cholecalciferol'/exp OR 'ergocalciferol'/exp) AND ('diabetes mellitus type 2'/exp OR 'type 2 diabetes') AND ('HbA1c' OR 'insulin resistance'/exp OR 'retinopathy'/exp OR 'neuropathy'/exp OR 'nephropathy'/exp) AND [humans]/lim NOT ('osteoporosis'/exp OR 'bone diseases'/exp OR 'vitamin D metabolism'/exp OR 'stroke'/exp OR 'cardiovascular disease'/exp)

**Scopus:** (TITLE-ABS-KEY ("vitamin D deficiency" OR "vitamin D supplementation" OR cholecalciferol OR ergocalciferol)) AND (TITLE-ABS-KEY ("type 2 diabetes" OR "diabetes mellitus type 2")) AND (TITLE-ABS-KEY ("HbA1c" OR "insulin resistance" OR "retinopathy" OR "neuropathy" OR "nephropathy")) AND NOT (TITLE-ABS-KEY ("osteoporosis" OR "bone diseases" OR "vitamin D metabolism" OR "stroke" OR "cardiovascular disease"))

**Cochrane:** ("vitamin D deficiency" OR "vitamin D supplementation" OR cholecalciferol OR ergocalciferol) AND ("type 2 diabetes" OR "diabetes mellitus type 2") AND ("HbA1c" OR "glycemic control" OR "insulin resistance" OR "retinopathy" OR "neuropathy" OR "nephropathy") NOT ("osteoporosis" OR "bone diseases" OR "vitamin D metabolism" OR "stroke" OR "cardiovascular disease")

**PICO: En pacientes con deficiencia de vitamina D (P), ¿la suplementación con vitamina D (I), en comparación con el placebo o sin suplementación (C), reduce el riesgo de incidencia, progresión, recurrencia y mortalidad por cáncer, mejora la respuesta al tratamiento oncológico y la supervivencia global, y contribuye a una mejor calidad de vida relacionada con el cáncer (O)?**

**Pubmed:** ("Vitamin D Deficiency"[Mesh] OR "vitamin D deficiency"[tiab] OR "low vitamin D"[tiab]) AND ("Vitamin D supplementation"[tiab] OR "vitamin D"[tiab] OR "cholecalciferol"[tiab] OR "ergocalciferol"[tiab]) AND ("Neoplasms"[Mesh] OR "cancer"[tiab] OR "tumor"[tiab] OR "malignancy"[tiab] OR "carcinoma"[tiab]) AND ("incidence"[tiab] OR "progression"[tiab] OR "recurrence"[tiab] OR "mortality"[tiab] OR "cancer-specific mortality"[tiab] OR "overall survival"[tiab] OR "response to treatment"[tiab] OR "quality of life"[tiab]) AND (humans[MeSH Terms])

**Embase:** ('vitamin D deficiency'/exp OR 'vitamin D supplementation'/exp OR 'cholecalciferol'/exp OR 'ergocalciferol'/exp) AND ('breast cancer'/exp OR 'colorectal cancer'/exp OR 'lung cancer'/exp OR 'prostate cancer'/exp) AND ('mortality'/exp OR 'overall survival'/exp OR 'progression'/exp OR 'recurrence'/exp) AND [humans]/lim NOT ('osteoporosis'/exp OR 'bone diseases'/exp OR 'vitamin D metabolism'/exp OR 'kidney diseases'/exp)

**Scopus:** (TITLE-ABS-KEY ("vitamin D deficiency" OR "vitamin D supplementation" OR cholecalciferol OR ergocalciferol)) AND (TITLE-ABS-KEY ("breast cancer" OR "colorectal cancer" OR "lung cancer" OR "prostate cancer")) AND (TITLE-ABS-KEY ("mortality" OR "overall survival" OR "progression" OR "recurrence")) AND NOT (TITLE-ABS-KEY ("osteoporosis" OR "bone diseases" OR "vitamin D metabolism" OR "kidney diseases"))

**Cochrane:** ("vitamin D deficiency" OR "vitamin D supplementation" OR cholecalciferol OR ergocalciferol) AND ("breast cancer" OR "colorectal cancer" OR "lung cancer" OR "prostate cancer") AND ("mortality" OR "overall survival" OR "progression" OR "recurrence") NOT ("osteoporosis" OR "bone diseases" OR "vitamin D metabolism" OR "kidney diseases")

Fuente: elaboración propia.

## Recomendaciones del grupo de consenso sobre el tamizaje, el diagnóstico y la toma de la muestra, para medir los niveles de vitamina D, el tratamiento y la exposición solar

### Recomendación 1. No se recomienda la tamización universal en personas asintomáticas

#### GRADE

Calidad de la evidencia: fuerte.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor.

#### Justificación

Una revisión exhaustiva de la evidencia sobre la tamización para la deficiencia de vitamina D en adultos encontró que no hay estudios que evalúen directamente los beneficios o daños de la tamización universal en personas asintomáticas. La revisión incluyó 46 estudios con 16205 participantes, donde los resultados indicaron, además, que el tratamiento para la deficiencia de vitamina D no mostraba beneficios significativos en cuanto a mortalidad, fracturas, caídas, diabetes, eventos cardiovasculares, cáncer, depresión u otros eventos adversos. Los resultados también fueron inconsistentes respecto a la mejora en la función física y en la incidencia de infecciones. En general, la evidencia sugiere que la tamización de rutina para deficiencia de vitamina D en personas asintomáticas no ofrece beneficios claros en la salud en general y no se recomienda su implementación generalizada (16). De acuerdo con las discusiones y conceptos que surgieron en el desarrollo de este consenso, los expertos sugieren llevar a cabo la medición de la 25(OH) D en pacientes con diagnóstico de osteoporosis, teniendo en cuenta que, valores iguales o mayores de 12 ng/ml, no han demostrado modificar el riesgo de fracturas; sin embargo, la presencia de deficiencia de vitamina D (sin una suplementación adecuada), puede interferir negativamente con la respuesta al tratamiento farmacológico de la osteoporosis.

### Recomendación 2. Se recomienda realizar tamización de la deficiencia de vitamina D en pacientes oncológicos de buen pronóstico, con antecedentes

## de cirugía gastrointestinal y baja exposición a la luz solar

#### GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

#### Justificación

La deficiencia de vitamina D es común en pacientes oncológicos y su identificación y tratamiento puede mejorar los resultados clínicos en ciertos subgrupos. La suplementación ha mostrado un mayor impacto en la mortalidad por cáncer, más que en la incidencia (en ciertos subgrupos), p. ej.:

- a. Pacientes con antecedentes de cirugía gastrointestinal: estos pacientes tienen un riesgo elevado de deficiencia de vitamina D debido a una mayor prevalencia de malabsorción tras las intervenciones quirúrgicas. En un estudio retrospectivo que incluyó a 706 pacientes con cáncer, el 72% presentaba deficiencia de vitamina D, con niveles promedio de 12,2 ng/ml. La cirugía gastrointestinal fue un factor predictivo clave de esta deficiencia, lo que podría justificar la tamización en este subgrupo (17).
- b. Pacientes con baja exposición a la luz solar: la baja exposición solar es un factor importante en el desarrollo de la deficiencia de vitamina D, especialmente en pacientes con limitaciones físicas o que pasan mucho tiempo en interiores, como aquellos en tratamiento paliativo o adyuvante. Este grupo mostró niveles significativamente bajos de vitamina D en estudios retrospectivos, lo que podría apoyar la recomendación de tamización en estos pacientes (17).
- c. Pacientes con cáncer de buen pronóstico y supervivencia prolongada (>4 años): la suplementación con vitamina D ha demostrado ser beneficiosa para reducir la mortalidad por cáncer en pacientes con supervivencia prolongada. El estudio VITAL mostró una disminución en la mortalidad por cáncer a partir del cuarto año de seguimiento (*hazard ratio* o *HR*, según

sus siglas en inglés: 0,83 [IC 95%: 0,67–1,02]) (3). Este beneficio tardío podría indicar la tamización y suplementación con vitamina D en pacientes con cánceres de buen pronóstico y con supervivencia prolongada.

- d. Pacientes con índice de masa corporal (IMC) normal y afroamericanos: en el estudio VITAL, los pacientes con IMC <25 (en kg/m<sup>2</sup>) mostraron una reducción significativa en la incidencia de cáncer invasivo (HR: 0,76 [IC 95%: 0,63–0,90]) (3), lo que sugiere que la suplementación con vitamina D puede ser más efectiva en este subgrupo. Adicionalmente, los pacientes afroamericanos (debido a una menor síntesis cutánea de vitamina D), tienden a tener niveles más bajos de esta vitamina. Aunque la reducción en la incidencia de cáncer en este grupo no fue estadísticamente significativa (HR: 0,77 [IC 95 %: 0,59–1,01]) (3), la tendencia observada sugiere que la tamización podría ofrecer beneficios, justificados por un mayor riesgo de deficiencia en esta población.

## Conclusión

La evaluación de la deficiencia de vitamina D en pacientes oncológicos debe priorizarse en aquellos con antecedentes de cirugía gastrointestinal y con limitada exposición a la luz solar, y en tipos de cáncer asociados con buen pronóstico y supervivencia prolongada.

### Recomendación 3. No se recomienda el tamizaje universal para la deficiencia de vitamina D en gestantes (tabla 9)

#### GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: moderada.

#### Justificación

Los estudios han identificado que las gestantes con mayor riesgo de deficiencia de vitamina D son aquellas con IMC elevado, baja exposición solar o población de raza negra; sin embargo, la evidencia clínica indica que los beneficios de la

suplementación se concentran principalmente en mujeres con alto riesgo de preeclampsia (más no en todas las gestantes con niveles bajos de vitamina D). Un enfoque dirigido permite evitar intervenciones innecesarias y optimizar el uso de recursos.

Factores de riesgo clave para deficiencia de vitamina D:

- IMC elevado ( $\geq 30$ ): en el estudio DALI, las mujeres con un IMC  $\geq 30$  presentaron un riesgo de 4,6 veces mayor de deficiencia de vitamina D (*odds ratio* (OR): 4,6 [IC 95%: 2,3–9,2]); sin embargo, en este estudio, aunque la suplementación fue efectiva para corregir la deficiencia, no se observaron beneficios claros en la prevención de complicaciones como la diabetes *mellitus* gestacional (DMG) (18).
- Baja exposición solar: un estudio de base poblacional sobre los efectos del clima, la exposición al sol y la dieta sobre los niveles de vitamina D en mujeres embarazadas, mostró que la exposición al sol juega un papel importante en los niveles de vitamina D. Las mujeres con una mayor exposición solar tenían un 25% menos de riesgo de deficiencia de vitamina D, en comparación con aquellas con menor exposición (OR: 0,75 [IC 95 %: 0,57–0,98]). Este hallazgo resalta la relevancia de la luz solar en la prevención de la deficiencia de vitamina D durante el embarazo, particularmente en regiones donde la exposición al sol es limitada (19).
- Raza negra: las gestantes afrodescendientes tienen una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D, en comparación con las mujeres caucásicas. En el estudio de Yu *et al.* (20), el 58% de las mujeres afrodescendientes presentaron niveles de vitamina D <10 ng/ml, en contraste con solo el 13% de las mujeres caucásicas (20).
- Preeclampsia o riesgo elevado de preeclampsia: las mujeres con antecedentes de preeclampsia o factores de riesgo para su desarrollo (como edad >35 años, hipertensión crónica, diabetes

*mellitus* tipo 2 o con embarazos múltiples), se benefician más de la suplementación con vitamina D cuando los niveles de 25(OH)D son <20 ng/ml. En un estudio se demostró una reducción significativa en la recurrencia de preeclampsia con la suplementación de 50 000 UI de vitamina D cada dos semanas (*RR*: 1,94 [IC 95%: 1,02–3,71]). Asimismo, en otro estudio llevado a cabo en mujeres con niveles basales de 25(OH)D entre 18,5 y 19,6 ng/ml, se encontró una reducción en el riesgo de hipertensión gestacional y de preeclampsia en el grupo suplementado (11,1% vs. 21,1%, *p*=0,08) (21–22).

## Conclusión

La suplementación con vitamina D puede ser beneficiosa en gestantes con alto riesgo de preeclampsia y deficiencia de vitamina D. Asimismo, aunque ciertos grupos poblacionales, como aquellas mujeres con IMC elevado, baja exposición solar o de raza negra, tienen un riesgo más elevado de deficiencia; la tamización universal no está indicada, ya que no todas las mujeres con bajos niveles de vitamina D experimentarán mejoras en los desenlaces clínicos con la suplementación.

**Recomendación 4. Se definen los siguientes criterios diagnósticos para valores “normales” de vitamina D, al igual que para la “deficiencia” (tabla 10)**

### GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: moderada.

### Justificación

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud ampliamente reconocido, pero existe una falta de consenso sobre los valores específicos que definen esta condición. En una revisión sistemática que analizó varios estudios sobre los niveles de vitamina D en niños sanos de 6 a 12 años, se encontraron diferentes criterios para

definir la deficiencia de vitamina D.

Deficiencia de vitamina D:

- Niveles <20 ng/ml (en tres estudios).
- Niveles <18 ng/ml (en un estudio).
- Niveles <15 ng/ml (en un estudio).
- Niveles <11 ng/ml (en un estudio).

## Valores promedio

El valor promedio de 25(OH)D en los niños analizados fue de 18,11 ng/ml, con un IC del 95%.

La prevalencia de deficiencia de vitamina D varió entre los estudios, con tasas que oscilaban desde el 7% hasta el 98%, dependiendo de los criterios utilizados para definir la deficiencia. En general, la literatura sugiere que los niveles de 25(OH)D <20 ng/ml son comúnmente considerados insuficientes (tabla 10). En Colombia, uno de los estudios realizados encontró niveles de 15 ng/ml (31). Adicionalmente, se encontró que la suplementación diaria es más efectiva que la estacional y no se reportaron efectos secundarios significativos en los estudios que utilizaron fortificación o suplementación. Se necesitan más estudios para definir los niveles favorables de vitamina D en niños (32).

En un contexto más amplio, los niveles de 25(OH)D también tienen implicaciones significativas para adultos. La deficiencia se define generalmente como aquellos niveles de 25(OH)D <20 ng/ml y la suplementación se recomienda en dosis de 800–2000 UI/día (20–50 µg/día). La deficiencia de vitamina D se ha asociado con una baja masa ósea, un aumento del riesgo de fracturas, enfermedades cardiovasculares, cáncer y ciertos trastornos infecciosos, como las infecciones respiratorias agudas y el COVID-19. Aunque la suplementación puede mejorar algunos aspectos de la salud, como el perfil lipídico y la glucosa en sangre, esta no tiene un impacto significativo en la incidencia de eventos cardiovasculares o cáncer y su efecto en los síntomas menopáusicos es limitado (33).

**Tabla 9.** Desenlaces obstétricos en ensayos clínicos controlados de vitamina D vs. placebo

Estudio, año, país y referencia	Intervención	Características de los participantes	Desenlace evaluado	Niveles basales de vitamina D (ng/ml)	Niveles de vitamina D en el post-tratamiento (ng/ml)	Seguimiento	Resultados (medida de asociación)	Comentarios
Brooke <i>et al.</i> , 1980, Reino Unido, (23).	1000 UI/día de vitamina D (ergocalciferol) durante el último trimestre del embarazo.	126 mujeres asiáticas embarazadas (indias, pakistantes, bangladesíes, de Sri Lanka y otras) primigestantes o multiparas.	Estado de calcio y vitamina D, hipocalcemia neonatal y crecimiento fetal.	Grupo de tratamiento: 8,1 ng/ml Grupo control: 8,0 ng/ml.	Grupo tratamiento: 16,8 ng/ml Grupo control: 10,2 ng/ml.	Último trimestre hasta el parto.	Menor incidencia de hipocalcemia en el grupo suplementado (6,3 % vs. 24,6 %; p <0,01). Mayor peso de las madres en el grupo suplementado (p <0,001). Ningún evento adverso.	
Marya <i>et al.</i> , 1987, India, (24).	Calcio (375 mg/día) y vitamina D (1200 UI/día).	200 mujeres embarazadas y suplementadas vs. 200 no suplementadas, comenzando entre las 20-24 semanas de gestación.	Incidencia de preeclampsia.	No reportado.	No reportado.	36 semanas de embarazo.	6 % en el grupo suplementado vs. 9 % en el grupo no suplementado.	PAS y PAS menor en el grupo sin preeclampsia, pero la incidencia de preeclampsia no fue estadísticamente significativa en el grupo suplementado.
Yu <i>et al.</i> , 2009, Reino Unido, (20).	800 UI diarias de vitamina D o dosis única de 200000 UI de vitamina D desde la semana 27 hasta el parto.	180 mujeres (indias asiáticas, del Medio Oriente, afrodescendientes y caucásicas).	Niveles de 25(OH)D maternos y neonatales al parto.	10,8 ng/ml (grupo tratamiento).	16,8 ng/ml (grupo tratado); 10,8 ng/ml (grupo control).	Desde la semana 27 hasta el parto.	1. Niveles de 25(OH)D maternos: grupo suplementado > control (p <0,0001) 2. Hiperparatiroidismo secundario: grupo suplementado con menor incidencia (10% dosis diaria vs. 27 % control, p <0,05) 3. Niveles de 25(OH)D en cordón: grupo suplementado > control (p = 0,001).	Solo un pequeño porcentaje de mujeres y recién nacidos alcanzan niveles suficientes de vitamina D.

<p>Roth <i>et al.</i>, 2013, Bangladesh, (25).</p>	<p>35 000 UI semanales.</p>	<p>160 mujeres embarazadas, 26–29 semanas de gestación.</p>	<p>Niveles de 25(OH)D maternos y neonatales, seguridad materno-fetal.</p>	<p>Grupo de vitamina D: 18 ng/ml Grupo placebo: 17,6 ng/ml.</p>	<p>Grupo de vitamina D: 53,6 ng/ml. Grupo placebo: 15,2 ng/ml, p &lt; 0,001. Niveles de 25(OH)D en neonatos (sangre del cordón): 41,2 ng/ml (grupo vitamina D) vs. 15,6 ng/ml (grupo placebo); p &lt; 0,001.</p>	<p>10 semanas.</p>	<p>Porcentaje de madres con 25(OH)D &gt;20 ng/ml: 100% (grupo vitamina D) vs. 21% (grupo placebo). Porcentaje de neonatos con 25(OH)D &gt;20 ng/ml: 95% (grupo vitamina D) vs. 19% (grupo placebo).</p>	<p>Eventos adversos: no se observaron casos de hipercalcemia ni eventos adversos relacionados con el suplemento. Resultados obstétricos: sin diferencias significativas en los principales desenlaces obstétricos entre ambos grupos.</p>
<p>Hossain <i>et al.</i>, 2014, Pakistán, (26).</p>	<p>4000 UI/día de vitamina D desde la semana 20 hasta el parto.</p>	<p>207 mujeres embarazadas (193 completaron el estudio), edad media de 25 años, IMC medio de 24 kg/m<sup>2</sup>.</p>	<p>Niveles de 25(OH)D materno y neonatal, preeclampsia, parto prematuro, Apgar neonatal y antropometría neonatal.</p>	<p>Grupo A: 5,31 ± 3,97 ng/ml Grupo B: 4,74 ± 11,84 ng/ml.</p>	<p>Grupo A: 6,9 ± 7,0 ng/ml Grupo B: 18,3 ± 11 ng/ml.</p>	<p>Hasta el parto.</p>	<p>1. Aumento significativo en 25(OH)D en grupo B: p &lt; 0,001 2. Preeclampsia y parto prematuro: sin diferencias (p &gt; 0,05) 3. Apgar-1 minuto (grupo B: 7,1 ± 0,66 vs. grupo A: 6,9 ± 0,5) p = 0,026 4. Apgar-5 minutos (grupo B: 8,53 ± 0,68 vs. grupo A: 8,33 ± 0,81); p = 0,051 5. Antropometría neonatal: comparable entre grupos.</p>	
<p>Sablok <i>et al.</i>, 2015, India, (21).</p>	<p>Si niveles &lt;30 ng/ml, suplementación con vitamina D 60 000 UI mensuales entre semanas 20 y 28 de gestación hasta el parto.</p>	<p>180 mujeres embarazadas primigestantes entre 14–20 semanas de gestación.</p>	<p>Niveles de 25(OH)D maternos y neonatales, complicaciones maternas (preeclampsia, trabajo de parto prematuro) y peso neonatal.</p>	<p>Grupo A: 18,5 ng/ml y grupo B: 19,6 ng/ml.</p>	<p>Grupo A: 9,6 ng/ml y grupo B: 26 ng/ml.</p>	<p>Segundo y tercer trimestre hasta el parto.</p>	<p>1. Reducción significativa en el trabajo de parto prematuro (8,3% en el grupo B vs. 21,1% en el grupo A, p = 0,02) 2. Preeclampsia: 11,1% en el grupo B vs. 21,1% en el grupo A (p = 0,08) 3. Mayor peso neonatal en el grupo B (2,6 ± 0,41 kg vs. 2,4 ± 0,31 kg; p = 0,04).</p>	

Naghshineh <i>et al.</i> , 2016, Irán, (27).	600 UI/día de vitamina D desde la semana 16 hasta el parto.	140 mujeres nulíparas, divididas en dos grupos (suplementadas y no suplementadas).	Incidencia de preeclampsia y peso del bebé al nacer.	No reportado.	No reportado.	Hasta el parto.	Preeclampsia: 2,9% (grupo suplementado) vs. 10% (grupo control); $p = 0,17$ . Peso promedio al nacer: 3027,4 g (grupo suplementado) vs. 2796,9 g (grupo control); $p = 0,032$ .
Behjat Sasan <i>et al.</i> , 2017, Irán, (22).	50000 UI de vitamina D3 cada dos semanas, desde el primer trimestre hasta la semana 36 de gestación.	142 mujeres embarazadas con antecedentes de preeclampsia.	Incidencia de preeclampsia recurrente.	$\geq 25$ ng/ml.	No reportado.	Primer trimestre hasta la semana 36 de gestación.	La suplementación con vitamina D redujo significativamente la recurrencia de preeclampsia en el grupo suplementado (15,7%) en comparación con el grupo placebo (30,6%) RR: 1,94, veces mayor en el grupo placebo (IC 95%: 1,02–3,71; $p = 0,036$ ).
Roth <i>et al.</i> , 2018, Bangladesh, (28).	Suplementación semanal de vitamina D con 4200 UI, 16800 UI, 28000 UI durante el embarazo; un grupo adicional recibió 28000 UI/semana durante 26 semanas en el posparto.	1300 mujeres embarazadas, edad promedio de 26 años, con deficiencia de vitamina D (64%). Se evaluaron 1164 infantes a los 12 meses.	Puntaje Z de longitud para la edad del infante a los 12 meses, niveles de 25(OH)D maternos y neonatales, incidencia de hipercalcemia.	18 ng/ml.	54 ng/ml.	1 año posparto.	En una población con deficiencia prenatal de vitamina D y restricción del crecimiento, la suplementación materna desde mitad del embarazo hasta los seis meses posparto no mejoró el crecimiento fetal o infantil.
Corcoy <i>et al.</i> , 2020, Europa, (18).	1600 UI/día.	154 mujeres embarazadas, $IMC \geq 29$ kg/m <sup>2</sup> , sin diabetes gestacional.	Glucosa en ayunas, resistencia a la insulina y ganancia de peso gestacional.	27,8 ± 10,7	48 ± 14,8	35–37 semanas de gestación.	Reducción pequeña en glucosa en ayunas (-2,52 mg/dl, $p = 0,028$ ), sin otros efectos significativos.

Cagirán <i>et al.</i> , 2023, Turquía, (29).	Vitamina D 400 UI/día o 600 UI/día.	60 mujeres embarazadas con niveles de vitamina D <20 ng/ml o >20 ng/ml.	Incidencia de hipertensión inducida por el embarazo, diabetes gestacional y vía de parto.	Grupo 1: 13,9 ± 4,07. Grupo 2: 14,5 ± 2,09. Control: 23,2 ± 4,02.	No evaluado al parto.	Desde la semana 14 hasta el parto.	PIH: grupo 1 (10%), grupo 2 (10%), control (15%), p = 0,44. GDM: grupo 1 (0%), grupo 2 (5%) y control (0%). No hubo diferencias significativas en el modo de parto.	La terapia de reemplazo de vitamina D durante el embarazo no previene el desarrollo de PIH y GDM, ni influye significativamente en el momento o el modo de parto.
Kabuyanga <i>et al.</i> , 2024, República Democrática del Congo, (30).	60000 UI cada mes.	1300 mujeres primigestantes <16 semanas de gestación, grupo de intervención (583) vs. grupo de control (576).	Incidencia de preeclampsia, parto prematuro y peso al nacer.	34,2 ng/ml.	37,25 ng/ml en grupo suplementado vs. 41,47 ng/ml en el no suplementado.	Hasta el parto.	Preeclampsia: 2,1% en grupo suplementado vs. 5,7% en el no suplementado (RR: 0,36 [IC 95%: 0,19-0,69]); reducción del parto prematuro (RR: 0,50 [IC 95%: 0,32-0,78]); p <0,001.	

**Nota:** GDM: diabetes mellitus gestacional; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PIH: hipertensión inducida por el embarazo; RR: riesgo relativo.

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 10.** Criterios diagnósticos para definir valores “normales” de vitamina D, al igual que la definición de “deficiencia” en niños de  $\geq 6$  años de edad

Criterio poblacional en niños de seis años en adelante	Valores de laboratorio
Normalidad	20–50 ng/ml
Deficiencia	<20 ng/ml

Fuente: elaboración propia.

**Recomendación 5.** Para realizar la medición sérica de los niveles de la vitamina D en la práctica clínica, esta debe llevarse a cabo por medio de una muestra de sangre, obtenida por venopunción

#### Justificación

La medición sérica de la vitamina D en la práctica clínica, se realiza predominantemente mediante muestras de sangre obtenidas por venopunción, pero en investigación se utilizan otras matrices biológicas como orina, tejidos, sangre del cordón umbilical, fluido amniótico, leche materna y líquido sinovial (34).

**Recomendación 6.** A nivel del laboratorio, los inmunoensayos, a pesar de ser uno de los métodos más utilizados, no son los ideales para evaluar los niveles de vitamina D, por lo tanto, no se recomienda la realización de este tipo de pruebas.

#### GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor.

#### Justificación

Métodos como CLIA, ECLIA, RIA y ELISA son muy utilizados en los laboratorios clínicos, debido a su automatización y rapidez, sin

embargo, presentan desventajas como la falta de especificidad de los anticuerpos utilizados y la interferencia significativa, lo que limita su capacidad para cuantificar formas individuales de vitamina D. La reactividad cruzada entre metabolitos similares puede introducir errores y disminuir la especificidad del método, y la calidad del anticuerpo utilizado es crucial para la calidad del ensayo. Además, algunos métodos basados en la proteína de unión a la vitamina D (*DBP*, según sus siglas en inglés) presentan problemas, debido a la afinidad variable de la *DBP* por los metabolitos de la vitamina D, lo que afecta la precisión de los resultados (34).

**Recomendación 7.** La *LC-MS/MS* se considera el método *gold standard* para la determinación analítica de la vitamina D.

#### Justificación

En las últimas dos décadas, la identificación de vitamina D es un examen rutinario en los laboratorios bioquímicos y los métodos de medición se dividen principalmente en dos enfoques: inmunoensayos y métodos cromatográficos. Estos métodos, incluyendo la cromatografía líquida de alta resolución (*HPLC*, según sus siglas en inglés) y la *LC-MS/MS* tienen la ventaja de separar y cuantificar eficientemente metabolitos estructuralmente similares; sin embargo, son complejos, requieren de equipos

técnicos avanzados y de una preparación y evaluación de muestras que consume tiempo. Las técnicas iniciales combinaban la cromatografía en capa fina con cromatografía de gases y se ha avanzado hacia la *HPLC* con detección UV/VIS (espectroscopia ultravioleta-visible) y a la *LC-MS/MS*. Las técnicas de derivación se emplean para mejorar la ionización y la sensibilidad analítica de los métodos, esto incluye el uso de reactivos como TAD (1,2,4-triazolina-3,5-diona) y PTAD (4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-diona), así como la acilación del grupo hidroxilo C3 con cloruro

isonicotinoilo (INC), lo que mejora la sensibilidad en hasta mil veces (34).

**Recomendación 8. En relación con las dosis utilizadas para tratar la deficiencia de vitamina D, estas son variables y dependen del contexto clínico y del grupo poblacional de los pacientes (tabla 11)**

**GRADE**

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: moderada.

**Tabla 11.** Dosis recomendadas de vitamina D, de acuerdo con el grupo poblacional establecido

Grupo poblacional	Dosis recomendada (colecalfiferol)
Niños (1 a 10 años)	2000 UI/día.
Adultos	2000 UI/día.
Embarazadas	2000 UI/día.
Mujeres posmenopáusicas	De 2000 a 4800 UI /día.
Adultos mayores	De 700 a 2000 UI/ día.
Pacientes con niveles <12 ng/ml, pacientes sometidos a trasplante, individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o adultos mayores.	100 000 UI/mes, por 3-6 meses.

**Fuente:** elaboración propia.

### Justificación

Un análisis minucioso de un metaanálisis en red, el cual incluyó 116 ensayos clínicos aleatorizados (*RCT*, según su sigla en inglés) con 11376 participantes, resaltó que la suplementación con vitamina D, sin importar la frecuencia de administración (diaria, semanal o mensual), incrementó significativamente los niveles de 25(OH)D (35).

En niños, en un estudio específico con 90 niños y adolescentes (3-18 años), se compararon tres formas de suplementación para tratar la deficiencia de vitamina D: *spray* bucal (2000 UI/ día durante 6 semanas), gotas orales (2000 UI/ día durante 6 semanas) y una dosis única oral (300 000 UI). Todos los grupos mostraron un incremento significativo en los niveles de 25(OH) D, aunque la dosis única oral fue la que originó el

mayor incremento. La suplementación con spray bucal y gotas orales fue igualmente efectiva a corto plazo, pero la dosis única oral logró una elevación más pronunciada en los niveles de 25(OH)D (36).

En cuanto a la seguridad de las dosis altas de vitamina D en niños, una revisión sistemática y un metaanálisis de 32 ensayos clínicos, que incluyó a 8400 niños, evaluó la seguridad de la suplementación con dosis altas de vitamina D (de 1200 a 10000 UI diarias y bolos de hasta 600000 UI). No se observó aumento significativo en el riesgo de eventos adversos graves, como hospitalizaciones o muertes, comparado con dosis bajas o placebo. Además, el riesgo de hipercalcemia no fue significativamente mayor en los grupos de dosis altas, lo que sugiere que estas dosis son seguras y bien toleradas en niños (37).

Por otro lado, la suplementación de vitamina D, ya sea diaria o intermitente, es efectiva para elevar los niveles de 25(OH)D. La suplementación intermitente, con dosis de 60000 UI mensuales (~2000 UI/día), resultó ser tan eficaz como la suplementación diaria (con mejor adherencia). En adultos mayores, aunque la suplementación aumenta los niveles de 25(OH)D, no tiene un impacto significativo en la densidad mineral ósea (DMO). En general, dosis altas de vitamina D son seguras en niños pequeños, con pocos eventos adversos reportados, respaldando su uso en dosis de 1200 a 10000 UI diarias o bolos de hasta 600000 UI (35–38).

### Recomendación 9. Se recomienda el uso de colecalciferol para tratar la deficiencia de vitamina D

#### GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor.

#### Justificación

Las dos formas principales de vitamina D utilizadas en la suplementación son el colecalciferol y el ergocalciferol; sin embargo, la eficacia relativa de estas dos formas no siempre ha sido clara.

Una revisión comparativa de las opciones más comunes de suplementación exógena de vitamina D reveló que el colecalciferol presenta una mayor evidencia científica (a favor) en el manejo de enfermedades musculoesqueléticas, en comparación con el ergocalciferol. El colecalciferol es la forma de vitamina D recomendada en las guías clínicas internacionales aceptadas para el manejo de la osteoporosis. A diferencia del ergocalciferol, el colecalciferol garantiza una dosificación precisa (en UI) y posee propiedades farmacocinéticas que permiten su administración diaria, semanal, quincenal o mensual, facilitando así la adherencia al tratamiento. Independientemente del patrón de administración, el colecalciferol tiene una mayor probabilidad de alcanzar niveles séricos de 25(OH)D en el rango óptimo de 20–50 ng/ml, considerado el ideal para obtener el máximo beneficio con el menor riesgo (10).

Un estudio comparativo adicional analizó el efecto del ergocalciferol y el colecalciferol en el metabolismo de la vitamina D en adultos, donde los resultados mostraron que el colecalciferol es más eficaz que el ergocalciferol en el incremento de los niveles de vitamina D (13). Finalmente, un análisis exhaustivo que incluyó a 1277 participantes de 24 estudios diferentes corroboró estos hallazgos. De esta forma, el colecalciferol demostró ser significativamente más eficaz que el ergocalciferol en la elevación de las concentraciones séricas de vitamina D y en la disminución de los niveles de *PTH*. La dosis diaria promedio de vitamina D fue el único factor significativo que predijo la magnitud del efecto observado y, en general, el colecalciferol mostró una mayor eficacia en comparación con el ergocalciferol, independientemente de la dosis y las características de los participantes (14).

En resumen, el colecalciferol se presenta como la opción preferida para la suplementación con vitamina D, debido a su mayor eficacia en la mejora del estado de la vitamina D y en la regulación de los niveles de *PTH*. Esto respalda su uso como el principio activo de elección en los programas de suplementación para alcanzar los niveles favorables de dicha vitamina.

### Recomendación 10. Se recomienda la exposición solar entre 5 y 15 minutos,

con un máximo de 30 minutos, entre las 10 a. m. y las 3 p. m.

### Justificación

La exposición solar es una fuente esencial de vitamina D para muchas personas, aunque la hipovitaminosis D sigue siendo un problema de salud global. Un estudio reciente desarrolló y validó un sistema de puntuación de exposición solar (SES, según sus siglas en inglés) y lo correlacionó con los niveles séricos de 25(OH)D en mujeres en edad fértil. En este estudio, que incluyó a 160 mujeres de 18 a 45 años en Marruecos, se evaluó la fiabilidad y validez del cuestionario de exposición solar mediante el alfa de Cronbach y un análisis factorial. Los resultados mostraron una correlación significativa entre la puntuación de exposición solar y los niveles de 25(OH)D en suero (Rho de 0,615;  $p < 0,0001$  para el SES total; 0,307;  $p < 0,0001$  para la exposición en interiores; 0,605;  $p < 0,0001$  para la exposición al aire libre). Además, la mediana de los niveles de 25(OH)D aumentaron significativamente cuando la exposición solar pasó de insuficiente a suficiente ( $p < 0,0001$ ). Estos hallazgos sugieren que un puntaje adecuado de exposición solar puede ser una herramienta clínica útil para evaluar los niveles de vitamina D, apoyando la recomendación de exposición solar entre 5 y 15 minutos, con un máximo de 30 minutos entre las 10 a. m. y las 3 p. m., como estrategia para mejorar los niveles de vitamina D (39).

Un panel internacional de expertos revisó la literatura disponible para determinar cómo la protección con bloqueadores solares afectaba el estado de la vitamina D y se concluyó que el nivel sérico recomendado de 25(OH)D es el de  $\geq 20$  ng/ml para todos los individuos; además, se estableció que el uso de protectores solares de amplio espectro (y que previenen la aparición de eritema) no compromete la síntesis de vitamina D en poblaciones sanas, aunque se recomienda la protección solar para prevenir los daños inducidos por dicha exposición. Así, se concluyó entonces que el uso de bloqueadores solares no afecta negativamente la producción de vitamina D cuando se aplican de manera óptima. Por lo tanto, se puede recomendar una exposición solar de 5 a

15 minutos, con un máximo de 30 minutos entre las 10 a. m. y las 3 p. m., para mantener niveles adecuados de la vitamina D sin comprometer la protección solar. Por ende, en estos casos, la evaluación de la vitamina D y la suplementación deben centrarse en aquellos individuos con riesgo de hipovitaminosis, como los pacientes con trastornos de fotosensibilidad y en quienes se requiere una protección solar rigurosa (40).

En un estudio que investigó los efectos de la suplementación con vitamina D y la exposición solar en mujeres brasileñas viviendo en latitudes altas (Inglaterra) y bajas (Brasil) (41), se realizaron dos ensayos paralelos, doble ciego y controlados con placebo, donde los resultados mostraron que la suplementación diaria con 600 UI/día de colecalciferol durante 12 semanas incrementó significativamente las concentraciones séricas de 25(OH)D en ambos grupos suplementados de la siguiente forma: de 12,02 ng/ml  $\pm$  3,52 ng/ml a 13,57 ng/ml  $\pm$  3,36 ng/ml en el grupo con exposición a UVB y de 6,10 ng/ml  $\pm$  2,54 a 8,82  $\pm$  1,95 ng/ml en el grupo sin exposición a UVB. No se observaron cambios significativos en los grupos placebo. Las concentraciones de 25(OH)D en los grupos suplementados fueron significativamente más altas que en el grupo placebo sin exposición a UVB y el análisis indicó que las concentraciones de 25(OH)D (posintervención) se vieron significativamente afectadas por las concentraciones basales de 25(OH)D y por la intervención (suplemento o placebo), con un tamaño del efecto clasificado como "grande" (Cohen's D: 0,768), sin embargo, no se encontró que la exposición a UVB afectara las concentraciones posintervención de 25(OH)D ni la interacción entre la intervención y la exposición a UVB (41).

En conclusión, la suplementación moderada con 600 UI/día de colecalciferol, de acuerdo con las recomendaciones actuales, es eficaz para mantener un estado adecuado de vitamina D en mujeres adultas, independientemente de la latitud. Además, puede ayudar a prevenir un aumento en los niveles de PTH, este hallazgo sugiere que una exposición solar recomendada de 5 a 15 minutos, con un máximo de 30 minutos entre las 10 a. m. y las 3 p. m., es compatible con la suplementación y no compromete el estado de la vitamina D (41).

## Recomendaciones del grupo de consenso sobre los desenlaces clínicos de la vitamina D (desenlaces primarios)

**Recomendación 1. Se recomienda la suplementación de la vitamina D en pacientes con sarcopenia de leve a**

**moderada, que presenten niveles de 25(OH)D <20 ng/ml, para mejorar la masa muscular y la fuerza en adultos mayores (tabla 12)**

### GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor.

**Tabla 12.** Resultados de las iteraciones sobre sarcopenia

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
La suplementación con vitamina D mejora la masa muscular y la fuerza en adultos mayores, disminuyendo el riesgo de sarcopenia.	6,5	7,5	100%
La suplementación con vitamina D más calcio tiene efecto un positivo en la fuerza de agarre y el balance.	6,5	7	100%
La suplementación con vitamina D no tiene efecto positivo en la masa o fuerza muscular en personas con sarcopenia.	2	9	100%
La suplementación con vitamina D tiene un efecto positivo en los parámetros de fuerza muscular en personas con sarcopenia.	6,5	7	100%
No se recomienda la suplementación con vitamina D para pacientes con sarcopenia.	2,5	1,5	100%
El riesgo de sarcopenia disminuye en la medida que los niveles séricos de vitamina D sean óptimos.	7,5	7	100%

**Fuente:** elaboración propia.

## Justificación

La suplementación con vitamina D ha sido evaluada en adultos mayores con sarcopenia, como una estrategia para mejorar la masa muscular, la fuerza y la función física. Los estudios indican que los beneficios son más notables en pacientes con deficiencia de vitamina D; sin embargo, los

resultados varían según los niveles basales de vitamina D, el tipo de intervención y la severidad de la sarcopenia, como se muestra en la tabla 13.

### **Clasificación de sarcopenia de leve a moderada**

La sarcopenia de leve a moderada se clasifica generalmente según la pérdida de masa muscular y

de la fuerza física. En estudios como el PROVIDE del año 2015 (42) y el de Bo *et al.* del año 2019 (43), se utilizaron los siguientes criterios:

- Índice de masa muscular esquelética (IMME): valores bajos como <5,7 kg/m<sup>2</sup> para mujeres y <7,0 kg/m<sup>2</sup> para hombres.
- Fuerza muscular: evaluada con la prueba de prensión manual, donde valores <20 kg para mujeres y <30 kg para hombres indican sarcopenia.
- Función física: medida por la velocidad de marcha o el *Short Physical Performance Battery (SPPB)*, con velocidades <0,8 m/s o puntuaciones bajas en el SPPB.

En cuanto a la sarcopenia severa, los estudios no reportaron beneficios tan claros con la suplementación de vitamina D como en los casos de sarcopenia de leve a moderada, aunque algunos estudios sí observaron mejoras en la reducción de caídas, como se discutirá más adelante (42-43).

#### **Participantes y características de los estudios**

Los estudios involucraron principalmente a adultos mayores entre los 65 y 85 años. Por ejemplo, el estudio PROVIDE del año 2015 (42) incluyó a 380 adultos mayores de 70 años, quienes fueron clasificados como sarcopénicos según el IMME y con niveles bajos de vitamina D (15-20 ng/ml). Este estudio utilizó un suplemento de proteína de suero enriquecida con leucina y 800 UI/día de vitamina D durante 13 semanas. De manera similar, el estudio de Bo *et al.* del año 2019 incluyó a 60 adultos mayores con sarcopenia (edad promedio de 77 años) y niveles bajos de vitamina D (<20 ng/ml) (43).

#### **Niveles basales de vitamina D y respuesta a la suplementación**

La respuesta a la suplementación de vitamina D depende en gran medida de los niveles basales:

- Niveles de 25(OH)D <20 ng/ml: este es el subgrupo que más se beneficia de la suplementación. En el estudio de Cangussu *et al.* del año 2016, la suplementación mejoró la fuerza muscular y redujo el riesgo de caídas en un 46,3%. De manera similar, en el estudio de Witham *et al.*

del año 2010, los niveles de vitamina D aumentaron significativamente, aunque los cambios en la fuerza muscular fueron modestos (44-45).

- Niveles de 25(OH)D >30 ng/ml: estudios como el de Kukuljan *et al.* del año 2009 no encontraron mejoras significativas en la masa muscular ni en la función física cuando los niveles basales de vitamina D eran adecuados, lo que sugiere que la suplementación es más efectiva en situaciones de deficiencia (46).

#### **Dosis de vitamina D y combinaciones nutricionales**

Las dosis de vitamina D en los estudios varían desde 800 UI/día hasta 10000 UI/semana. El estudio PROVIDE del año 2015 utilizó 800 UI/día combinadas con proteínas de suero enriquecidas con leucina, lo que resultó en mejoras significativas en la masa muscular (42); mientras que en el estudio de Bo *et al.* del año 2019, una combinación de 702 UI de vitamina D con proteínas y vitamina E también mostró mejoras en la masa muscular y un aumento en los niveles de IGF-1, un marcador clave de crecimiento muscular (43).

#### **Desenlaces medidos**

- Fuerza muscular: la mayoría de los estudios reportaron una mejora en la fuerza de prensión manual. En el estudio de Cangussu *et al.* del año 2016, la fuerza muscular mejoró significativamente junto con una disminución en el riesgo de caídas (44).
- Masa muscular: estudios como el PROVIDE del año 2015 y el de Bo *et al.* del año 2019 reportaron un aumento significativo de la masa muscular apendicular en los grupos suplementados, sin embargo, otros estudios como el de Kukuljan *et al.* del año 2009 mostraron mejoras más modestas (42-43, 46).
- Función física: los estudios que combinaron vitamina D con proteínas o leucina, como el PROVIDE del año 2015, reportaron una mejoría en este ítem, medida por la velocidad de marcha y la reducción de caídas (42).

***Efectividad de la suplencia con vitamina D en sarcopenia severa***

Los estudios revisados no ofrecen evidencia clara de que la suplementación de vitamina D sea igualmente efectiva en pacientes con sarcopenia severa. En estos casos, es posible que otros factores, como la combinación con programas de ejercicio o intervenciones nutricionales adicionales, sean necesarios para observar mejoras significativas. Los estudios revisados principalmente se enfocaron en sarcopenia de leve a moderada, limitando la generalización de los resultados para formas más graves de la condición.

***Recomendación sobre la suplementación de vitamina D en sarcopenia***

Basado en los estudios revisados, la suplementación es más efectiva en los siguientes subgrupos de pacientes:

- Pacientes con niveles de 25(OH)D <20 ng/ml: los pacientes con deficiencia de

vitamina D experimentan las mayores mejoras en la fuerza muscular y una mayor reducción en el riesgo de caídas.

- Adultos mayores con sarcopenia de leve a moderada: la combinación de vitamina D con proteínas o leucina es particularmente efectiva en mejorar la masa muscular y la función física en estos pacientes (42-43).
- Pacientes con peso normal: en el estudio de El Hajj *et al.* del año 2019, los pacientes con peso normal mostraron mayores beneficios en términos de ganancia de masa muscular en comparación con aquellos con sobrepeso u obesidad (47).

En conclusión, la suplementación con vitamina D es beneficiosa para adultos mayores con sarcopenia de leve a moderada y niveles de 25(OH)D <20 ng/ml, mejorando la masa muscular y la fuerza, especialmente cuando se combina con proteínas o leucina, sin embargo, los beneficios son limitados en pacientes con niveles adecuados de vitamina D o con sarcopenia severa.

**Tabla 13.** Cambios en la fuerza y en la masa muscular en pacientes con sarcopenia, en ensayos clínicos controlados con placebo, en relación con la suplementación con vitamina D

Estudio, año, país y referencia	Intervención	Características de los participantes	Desenlaces evaluados	Niveles basales de 25(OH)D (ng/ml)	Niveles posttratamiento de 25(OH)D (ng/ml)	Seguimiento	Resultados/medida de asociación	Comentarios
Kenny <i>et al.</i> , 2003, Estados Unidos, (48).	Colcalciferol 1000 UI/día + calcio 500 mg diarios.	65 hombres mayores saludables de la comunidad, edades entre 65 y 87 años. Niveles normales de 25(OH)D al inicio.	Fuerza muscular (prensa de pierna, agarre de mano), rendimiento físico (caminar 244 centímetros u 8 pies, levantarse de la silla), percepción de salud.	26 ng/ml.	34,9 ng/ml en el grupo D vs. 23,6 ng/ml en el grupo placebo (p <0,001).	6 meses.	Incremento significativo en 25(OH)D en el grupo tratado (p <0,001). No se observaron diferencias significativas en fuerza, rendimiento físico o percepción de salud entre los grupos. Correlaciones significativas entre los niveles de 25(OH)D basal y fuerza de piernas (r = 0,37; p = 0,04), pero la suplementación no mejoró estos resultados.	El estudio sugiere que los efectos podrían ser más notables en individuos con deficiencia de vitamina D.
Latham <i>et al.</i> , 2003, Nueva Zelanda, (49)	Dosis única de 300000 UI de vitamina D + programa de ejercicio de resistencia de 10 semanas.	243 personas mayores frágiles recientemente hospitalizadas (media de edad: 79 años).	Fuerza muscular, caídas, calidad de vida.	17 ng/ml.	+9 ng/ml (grupo de vitamina D) frente a 0 ng/ml (grupo placebo) a los tres meses.	6 meses.	No se observó mejoría en el rendimiento físico, ni reducción significativa en caídas. Mayor riesgo de lesiones musculoesqueléticas en el grupo de ejercicio (RR: 3,6 [IC 95%: 1,5–8,0]).	El ejercicio intenso en personas frágiles aumentó el riesgo de lesiones. No hubo mejoras notables en la función física con la suplementación de vitamina D.
Kukuljan <i>et al.</i> , 2009, Australia, (46)	Ejercicio de resistencia (2–3 veces/semana) + 400 ml/día de leche fortificada con 1000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D.	180 hombres de 50–79 años. Excluidos quienes ya tomaban suplementos o hacían ejercicio.	Fuerza muscular, masa corporal magra (LM), según sus siglas en inglés), masa grasa (FM, según sus siglas en inglés), área de sección transversal del músculo (CSA, según sus siglas en inglés), velocidad de la marcha.	No especificado.	Aumento del 10% en el grupo suplementado.	18 meses.	El ejercicio mejoró la fuerza muscular (20–52%; p <0,001), la masa magra (0,6 kg; p <0,05), la masa grasa (–1,1 kg; p <0,001) y la velocidad de la marcha (11%; p <0,05). La leche fortificada no tuvo efectos significativos en el tamaño muscular, fuerza o función.	El estudio sugiere que la ingesta adicional de nutrientes no es necesaria en individuos con niveles adecuados.

Witham et al., 2010, Reino Unido, (45)	Suplementación con 100000 UI de vitamina D2 oral al inicio y a las 10 semanas.	105 pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica, $\geq 70$ años, niveles de 25(OH)D $< 20$ ng/ml.	Distancia en la prueba de 6 minutos caminando, calidad de vida (escala Minnesota), actividad diaria (acelerometría), perfil de limitaciones funcionales, BNP, TNF- $\alpha$ .	8,2-9,5 ng/ml.	19,2 ng/ml en el grupo de vitamina D a las 20 semanas (p < 0,001) vs. 10,4 ng/ml en el grupo placebo.	20 semanas.	La distancia caminada en seis minutos no mejoró significativamente en el grupo de vitamina D en comparación con el grupo placebo. No hubo beneficios significativos en la prueba "Timed Up and Go", actividad diaria o TNF- $\alpha$ . El BNP disminuyó en el grupo de vitamina D (-22 pg/ml) en comparación con el grupo placebo (+78 pg/ml, p = 0,04). La calidad de vida empeoró ligeramente en el grupo de tratamiento.	Aunque la vitamina D aumentó significativamente los niveles séricos, no se observó mejoría en la función física ni en la calidad de vida.
Janssen et al., 2010, Países Bajos, (50)	Colecalciferol de 400 UI/día + calcio de 500 mg diarios.	70 mujeres geriátricas (>65 años) con niveles de 25(OH)D entre 8-20 ng/ml, todas con movilidad limitada y alto riesgo de sarcopenia.	Fuerza muscular (prueba de agarre de mano, extensión de rodilla) y movilidad (prueba Timed Up and Go).	13,1 ng/ml.	30,9 ng/ml.	6 meses.	A los 6 meses no se observaron diferencias significativas en fuerza o movilidad entre los grupos, a pesar del aumento en los niveles de 25(OH)D en el grupo tratado. Asociación significativa entre 25(OH)D basal y: - Fuerza de extensión de rodilla (r = 0,42, p < 0,05) - Fuerza de agarre (r = 0,28) - Potencia de extensión de pierna (r = 0,34) - Timed Up and Go (r = -0,31) - Prueba de Cooper modificada (r = 0,44).	A pesar de alcanzar niveles adecuados de vitamina D, no se redujo el riesgo de sarcopenia ni se observaron mejoras en los indicadores de fuerza o movilidad.

Lips <i>et al.</i> , 2010, Estados Unidos, (51)	8400 UI semanales de vitamina D3.	226 personas mayores de 70 años, con insuficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D entre 6–20 ng/ml). Ambos sexos, ambulatorios y sin alteraciones cognitivas.	Función neuromuscular, balanceo mediolateral (sway), niveles de PTH, efectos adversos.	13,9 ng/ml.	26,2 ng/ml.	16 semanas.	No se observaron diferencias significativas en sway mediolateral ni en el puntaje SPPB entre los grupos. En el análisis post hoc, el sway se redujo significativamente ( $p = 0,047$ ) en aquellos con sway elevado al inicio ( $>0,46$ cm), pero no en quienes tenían sway normal. Disminución significativa de PTH en el grupo de vitamina D ( $p = 0,002$ ). Incidencias de hipercalcemia, hipercalcitria y creatinina elevada fueron similares entre los grupos.	Solo los pacientes con sway inicial elevado se beneficiaron de la suplementación de vitamina D en términos de estabilidad.
Verschueren <i>et al.</i> , 2011, Bélgica, (52)	Suplementación con vitamina D (880 UI/día vs. 1600 UI/día) + calcio (1000 mg/día) y entrenamiento de vibración de cuerpo entero (WBV, según sus siglas en inglés).	113 mujeres mayores de 70 años institucionalizadas, sin entrenamiento regular previo, con una media de edad de 79,6 años.	Fuerza muscular, masa muscular, DMO de cadera.	22,6 ng/ml.	64 ng/ml (1600 UI) vs. 52 ng/ml (880 UI), $p < 0,001$ .	6 meses.	El entrenamiento WBV mejoró la fuerza muscular dinámica (7,9%, $p < 0,001$ ) y la DMO (+0,75%), sin diferencias en la masa muscular. Sin diferencias significativas entre dosis altas o bajas de vitamina D. Sin interacción significativa entre WBV y vitamina D.	No se observaron efectos adicionales de la dosis alta de vitamina D sobre la masa muscular o la fuerza. WBV no aportó beneficios adicionales frente a la suplementación.
Cangussu <i>et al.</i> , 2015, Brasil, (53)	1000 UI/día de vitamina D3 durante nueve meses.	160 mujeres posmenopáusicas (50–65 años) con historia de caídas e insuficiencia de vitamina D.	Fuerza muscular (agarre y extremidades inferiores), masa magra.	15 ng/ml (vitamina D) y 16,9 ng/ml (placebo).	27,5 ng/ml (vitamina D) y 13,8 ng/ml (placebo).	9 meses.	Aumento significativo de la fuerza muscular de extremidades inferiores (25,3%, $p = 0,036$ ), sin mejora en la fuerza de agarre. No hubo pérdida de masa magra en el grupo de vitamina D. Y sí hubo una disminución en el grupo placebo (–6,8%).	La suplementación con vitamina D previno la pérdida de masa magra y mejoró la fuerza en extremidades inferiores. Sin efectos adversos significativos.
Bauer <i>et al.</i> , 2015, Bélgica, Alemania, Irlanda, Italia, Suecia y Reino Unido, (42)	Suplemento de proteína a moderada. Edad promedio de 77 años, con un IMC medio de 27,9 kg/m <sup>2</sup> . Todos con niveles bajos de vitamina D.	380 adultos mayores ( $\geq 70$ años) con sarcopenia de leve a moderada. Edad promedio de 77 años, con un IMC medio de 27,9 kg/m <sup>2</sup> . Todos con niveles bajos de vitamina D.	Masa muscular apendicular, fuerza de prensión, SPPB, balance, velocidad de marcha.	15–20 ng/ml.	34,2 ng/ml (IQR: 29,2–39,6).	13 semanas.	Incremento significativo de la masa muscular apendicular en el grupo de intervención: +0,17 kg (IC 95%: 0,004–0,338; $p = 0,045$ ). Mejora en el test de levantarse de la silla ( $p = 0,018$ ).	Mejora en la masa muscular, pero sin mejoras significativas en la fuerza de prensión o la velocidad de marcha. Sin eventos adversos importantes reportados.

Canquussu <i>et al.</i> , 2016, Brasil, (44)	1000 UI de vitamina D al día durante nueve meses.	160 mujeres posmenopáusicas (50-65 años) con historial de caídas e insuficiencia de vitamina D.	Tasa de caídas, equilibrio postural (estabilometría).	15,0 ng/ml ± 7,5 (vitamina D) / 16,9 ng/ml ± 6,7 (placebo).	27,5 ng/ml ± 10,4 (vitamina D) / 13,8 ng/ml ± 6,0 (placebo).	9 meses.	Reducción significativa en la oscilación anteroposterior (-35,5%) y laterolateral (-37,0%) en el grupo de vitamina D.	El riesgo ajustado de caídas fue de 1,95 veces mayor en el grupo placebo (IC 95%: 1,23-3,08). La tasa de caídas recurrentes fue 2,8 veces mayor en el grupo placebo (IC 95%: 1,43-5,50; p<0,001).
Bo <i>et al.</i> , 2019, China, (43)	Suplemento nutricional combinado de 40 gramos de proteína de suero enriquecida con 702 UI de vitamina D y 109 mg de vitamina E, administrado dos veces al día durante 6 meses.	60 adultos mayores sarcopénicos (definidos por RSMI <5,7 kg/m2 para mujeres y <7,0 kg/m2 para hombres). Edades: 60-85 años. Excluidos si tenían trastornos mentales, discapacidades severas, o enfermedades somáticas graves.	Fuerza muscular (presión manual), masa muscular (RSMI), función física (velocidad de marcha 6 m, test de levantarse de la silla), calidad de vida (SF-36) y marcadores bioquímicos (IGF-1, IL-2, TNF-α, etc.).	21,29 ± 8,29.	32,30 ± 10,30.	6 meses.	- Aumento significativo de RSMI (0,18 kg/m <sup>2</sup> ; IC 95%: 0,01-0,35; P=0,040). - Mejoría de la fuerza de prensión manual (2,68 kg; IC 95%: 0,71-4,65; p=0,009). - Incremento significativo de IGF-1 (14,34 ng/ml; IC 95%: 2,06-26,73; p=0,023). - Reducción significativa de IL-2 (-575,32 pg/ml; IC 95%: -1116,94 ~ -33,70; p=0,038). - Mejora en la calidad de vida (SF-36, componente físico y mental) en comparación con placebo.	La intervención combinada de proteína de suero, vitamina D y vitamina E mejoró la masa muscular, la fuerza y los marcadores anabólicos en adultos mayores con sarcopenia. No se reportaron eventos adversos graves relacionados con el suplemento.
Takeuchi <i>et al.</i> , 2019, Japón, (54)	Suplementación diaria con 500 UI de vitamina D y 10 gramos de proteína BCAA en pacientes sarcopénicos, con entrenamiento de resistencia de baja intensidad.	Pacientes mayores de 65 años con sarcopenia, ingresados en un programa de rehabilitación hospitalaria, con circunferencia de la pantorrilla: <31 cm en hombres y <30 cm en mujeres.	Masa muscular (circunferencia de pantorrilla y brazo), fuerza de agarre, IMC, albúmina sérica y actividades de la vida diaria, AVD, por su sigla en inglés (medido por FIM-motor).	No disponible.	No disponible.	8 semanas.	Aumento significativo de la fuerza de agarre (diferencia de 0,99 kg, IC 95%: 0,44-2,50; p=0,041), de la circunferencia de la pantorrilla (diferencia de 0,81 cm, p=0,033), del IMC (diferencia de 0,81 kg/m <sup>2</sup> , p=0,035), y albúmina sérica (0,18 gm/dl, p=0,028). Sin mejoras significativas en ADL (FIM-motor).	El estudio destaca el beneficio en la fuerza y masa musculares, sin impacto significativo en la movilidad funcional (FIM, Functional Independence Measure).

El Hajji <i>et al.</i> , 2018, Líbano, (47)	10000 UI de vitamina D, tres veces por semana durante seis meses.	128 participantes presarcopénicos, 59 hombres y 56 mujeres. Edad promedio de 73 años.	ASMM y fuerza de agarre.	10,13 ± 2,87.	27,98 ± 3,83.	6 meses.	Aumento significativo de ASMM ( $p < 0,001$ ), sin efecto en la fuerza de agarre ( $p = 0,290$ ). El efecto de la vitamina D fue mayor en sujetos con peso normal ( $B = 35,09$ ; $p < 0,001$ ) en comparación con sujetos obesos ( $B = 2,19$ ; $p < 0,001$ ).	El estudio mostró beneficios en la masa muscular, pero no en la fuerza, especialmente en individuos con peso normal.
Nasimi <i>et al.</i> , 2021, Irán, (55)	Consumo diario de yogur fortificado (3 gramos hidroximetilbutilato, 1000 UI de vitamina D, 500 mg de vitamina C) durante 12 semanas.	66 adultos mayores con sarcopenia (33 en el grupo de intervención, 33 en el grupo de control), edad promedio de 71,15 años, 74% hombres.	Masa magra (total y apendicular), fuerza muscular (prensión manual), velocidad de la marcha, niveles de vitamina D, IGF-1, hs-CRP, MDA, insulina, calidad de vida (SF-12).	39,4% con deficiencia de vitamina D en el grupo de intervención, 30,3% en el grupo de control.	Aumento significativo de 10,7 ng/ml en el grupo de intervención.	12 semanas.	- Aumento significativo en la fuerza de prensión manual: + 4,36 kg ( $p < 0,001$ ). - Mejora en la velocidad de la marcha: + 0,10 m/s ( $p < 0,001$ ). - Aumento de IGF-1 en el grupo de intervención ( $p < 0,001$ ). - Reducción significativa de MDA ( $p = 0,041$ ) y sin aumento de hs-CRP en el grupo de intervención.	El suplemento fortificado mejoró la fuerza muscular, la velocidad de la marcha y los marcadores inflamatorios en adultos mayores con sarcopenia.
Kawahara <i>et al.</i> , 2022, Japón, (56)	0,75 µg/día de eldecalfitol.	1094 participantes adultos con prediabetes, 44,2% mujeres, media de edad de 60,8 años. IMC medio de 24,5 kg/m <sup>2</sup> .	Incidencia de sarcopenia, fuerza muscular, masa muscular, caídas.	20,7 ng/ml.	No reportada.	2,9 años.	Reducción significativa de la incidencia de sarcopenia: HR: 0,51; IC 95%: 0,31-0,83; $p = 0,0065$ . Reducción en el riesgo de caídas: HR: 0,78; IC 95%: 0,62-0,97; $p = 0,0283$ .	

**Notas aclaratorias:** *ASMM*: masa muscular esquelética aparente; *BCAA*: aminoácidos de cadena ramificada; *BMP*: péptido natriurético tipo B; *DMO*: densidad mineral ósea; *HR*: razón de riesgos; *hs-CRP*: proteína C reactiva de alta sensibilidad; *IGF-1*: factor de crecimiento insulínico tipo 1; *PTH*: hormona paratiroidea; *QR*: *interquartile range* o rango intercuartílico; *RSM*: índice de masa muscular relativa; *SPPB*: *Short Physical Performance Battery*; *TNF-alfa*: factor de necrosis tumoral alfa; *FIM* Motor: *motor domain of the Functional Independence Measure*; *MDA*: *Malondialdehyde*.

**Fuente:** elaboración propia.

**Recomendación 2. Se recomienda la suplementación de la vitamina D y calcio en personas mayores de 70 años que viven en instituciones de cuidado a largo plazo y que presenten niveles de 25(OH) vitamina D <12 ng/ml, con el objetivo de reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas, particularmente en cadera. No se recomienda la suplementación de manera rutinaria en población no institucionalizada sin deficiencia severa de vitamina D**

#### GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: fuerte para subgrupos de alto riesgo (niveles de 25(OH)D <12 ng/ml y personas institucionalizadas).

#### Justificación

Los ensayos clínicos y las revisiones sistemáticas han demostrado que la combinación de vitamina D y calcio es especialmente eficaz para reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas en adultos mayores institucionalizados y en aquellos con deficiencia severa de vitamina D (<12 ng/ml). Además, se han investigado varios regímenes de dosificación, encontrándose que las dosis moderadas y más frecuentes son más seguras y efectivas que las dosis extremadamente altas administradas anualmente, tal como se muestra en las tablas 14 y 15.

#### ***Pacientes con niveles de 25(OH)D <12 ng/ml***

En personas con deficiencia severa de vitamina D, los estudios han demostrado una reducción significativa del riesgo de fracturas con la suplementación combinada de vitamina D y calcio. En el trabajo de Chakhtoura *et al.* (57), una revisión “paraguas” publicada en el año 2022 destacó una reducción del RR del 16% (RR: 0,84 [IC 95%: 0,70–1,00]) en este subgrupo. En el ViDA Trial del año 2017 (58), aunque no se observó un efecto significativo en la población general, el subgrupo con niveles <12 ng/ml mostró una tendencia a una menor incidencia de fracturas, lo que sugiere un beneficio potencial en individuos con deficiencia severa. Los estudios Decalyos I y II también

refuerzan esta recomendación. En Decalyos II, que evaluó a mujeres institucionalizadas con niveles iniciales bajos de vitamina D (promedio de 8,5 ng/ml), la suplementación con 800 UI de vitamina D y 1200 mg de calcio redujo significativamente el riesgo de fractura de cadera (RR: 0,69 [IC 95%: 0,48–0,99]) (59–60).

#### ***Adultos mayores institucionalizados***

Los adultos mayores que viven en instituciones de cuidado a largo plazo, debido a su menor exposición al sol y baja movilidad, presentan un mayor riesgo de fracturas. En el ensayo de Chapuy *et al.* del año 1992 (59) (Decalyos I), la suplementación diaria con 800 UI de vitamina D y 1000 mg de calcio redujo significativamente el riesgo de fractura de cadera (RR: 0,69 [IC 95%: 0,48–0,99]); mientras que el estudio de Chapuy *et al.* del año 2002 (Decalyos II) mostró que la combinación de vitamina D y calcio previene la pérdida de la densidad mineral ósea (DMO), estabilizándola en el grupo tratado (+0,29% anual), mientras que el grupo placebo mostró una disminución significativa de DMO (–2,36% anual) (60). La revisión “paraguas” concluyó que los beneficios de la suplementación de vitamina D y calcio son más pronunciados en personas institucionalizadas que en la población ambulatoria, donde los estudios no muestran un impacto similar en la reducción de fracturas (57).

#### ***Población ambulatoria sin deficiencia severa de vitamina D***

En personas ambulatorias sin deficiencia severa de vitamina D, los estudios no han encontrado una reducción significativa del riesgo de fracturas con la suplementación de vitamina D. El D–Health Trial (61) no mostró una reducción significativa del riesgo de fracturas totales tras la suplementación mensual de 60000 UI de vitamina D durante cinco años (HR: 0,94 [IC 95%: 0,85–1,05]). De manera similar, el VITAL Trial no encontró un efecto significativo en la reducción del riesgo de fracturas de cadera o totales (HR: 1,15 [IC 95%: 0,92–1,45]) (58).

#### ***Dosis y régimen de suplementación***

La evidencia respalda el uso de 800 UI de vitamina D diarias junto con 1000–1200 mg de

calcio en personas mayores institucionalizadas o con niveles bajos de vitamina D (<12 ng/ml). Este régimen ha demostrado ser efectivo tanto para mejorar la DMO como para reducir el riesgo de fracturas, tal como lo confirman los estudios Decalyos I y II (59–60). Un régimen alternativo que ha demostrado ser efectivo para personas que tienen dificultades de adherencia a la suplementación diaria es el uso de 100 000 UI de vitamina D trimestralmente, como se observó en el estudio de Trivedi *et al.* del año 2003 (62). Este régimen mejoró la adherencia y redujo el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores en un 33% (RR: 0,67 [IC 95%: 0,48–0,93]) (62). Por otro lado, se debe evitar la administración de dosis extremadamente altas en bolos anuales, como las 500 000 UI de vitamina D estudiadas por

Sanders *et al.* del año 2010 (63), ya que este tipo de régimen se asoció con un aumento del riesgo de fracturas de cadera (HR: 1,49 [IC 95%: 1,12–1,99]) (63).

### Conclusión

La suplementación con vitamina D y calcio es altamente recomendable en personas mayores de 70 años que viven en instituciones de cuidado a largo plazo y que tienen niveles de 25(OH)D inferiores a 12 ng/ml, dado que estos grupos presentan un riesgo significativamente elevado de fracturas osteoporóticas, especialmente de cadera. La suplementación en personas ambulatorias sin deficiencia severa no ha mostrado un impacto significativo en la prevención de fracturas.

**Tabla 14.** Incidencia de fracturas en ensayos clínicos controlados de vitamina D vs. placebo

Estudio, año, país y referencia	Intervención	Características de los participantes	Desenlace evaluado	Niveles basales de 25(OH)D	Niveles pos-tratamiento de 25(OH)D	Seguimiento	Resultados/medida de asociación	Comentarios
<b>Estudios con altas dosis en bolos</b>								
Smith et al., 2007, Inglaterra, (64)	Inyección intramuscular anual de 300000 UI de vitamina D2.	9440 personas (4354 hombres, 5086 mujeres) de 75 años o más, residentes en la comunidad. El 38% había sufrido una fractura previa.	Incidencia de fracturas no vertebrales, fracturas de cadera y muñeca, y caídas.	56,5 ng/ml.	Aumento del 21% en los primeros cuatro meses, pero no significativo. Incremento significativo de 1,25-dihidroxi vitamina D.	36 meses (evaluaciones cada 6 meses).	El tratamiento con vitamina D no redujo el riesgo de fracturas no vertebrales (HR: 1,09), aunque hubo un aumento significativo en el riesgo de fractura de cadera (HR: 1,49) y en mujeres (59%). No se redujeron las caídas.	La vitamina D intramuscular no fue efectiva para reducir fracturas en personas con suficiencia de vitamina D.
Sanders et al., 2010, Australia, (63)	Dosis anual oral de 500000 UI de vitamina D3 (colecalférol).	2256 mujeres mayores de 70 años, residentes en la comunidad, consideradas en alto riesgo de fractura.	Incidencia de caídas y fracturas no vertebrales.	19,6 ng/ml.	Al mes de tratamiento: 48,1 ng/ml; a los tres meses de tratamiento: 36,1 ng/ml.	De tres a cinco años.	Las mujeres en el grupo de vitamina D tuvieron un 15% más de caídas (RR: 1,15; IC 95%: 1,02-1,30; p=0,03) y un 26% más de fracturas (RR: 1,26; IC 95%: 1,00-1,59; p=0,047). Aumento significativo del riesgo en los primeros tres meses postdosis.	Contrario a la hipótesis, la dosis alta anual de vitamina D aumentó el riesgo de caídas y fracturas. Se sugiere que el régimen de dosificación (una vez al año) pueda ser responsable del incremento de estos eventos adversos.
<b>Dosis altas de vitamina D: administración mensual vs. cada cuatro meses.</b>								
Trivedi et al., 2003, Reino Unido, (62)	Suplemento oral de 100000 UI de vitamina D3 cada cuatro meses.	2686 hombres y mujeres de 65-85 años viviendo en la comunidad.	Incidencia de fracturas y mortalidad total.	21,36 ng/ml.	29,9 ng/ml.	5 años.	RR de fractura en cualquier sitio: 0,78 (IC 95%: 0,61-0,99), RR de fracturas osteoporóticas mayores: 0,67 (IC 95%: 0,48-0,93).	La suplementación trimestral de vitamina D redujo significativamente las fracturas sin efectos adversos importantes reportados.
Lyons et al., 2007, Reino Unido, (65)	Suplementación con 100000 UI de vitamina D2 cada cuatro meses.	3440 personas mayores de 65 años viviendo en instituciones de cuidado a largo plazo	Incidencia de fracturas.	21,6 ng/ml.	32 ng/ml.	3 años.	HR para cualquier fractura: 0,95 (IC 95%: 0,79-1,15).	

Khaw <i>et al.</i> , 2017, Nueva Zelanda, (58)	Dosis mensual de 100000 UI de colecalciferol.	5110 adultos sanos entre 50 y 84 años, 58% hombres.	Caidas y fracturas no vertebrales.	25.2 ng/ml.	48 ng/ml.	3.4 años.	HR de caídas: 0.99 (IC 95%: 0.92–1.07); HR de fracturas no vertebrales: 1.19 (IC 95%: 0.94–1.50).	
Neale <i>et al.</i> , 2023, Australia, (61)	Vitamina D3 60000 UI/mes. durante 24 meses.	20326 participantes de 60–84 años, sin selección por deficiencia de vitamina D. El 45.7% eran mujeres. Y la edad media fue de 69.3 años.	Fracturas totales, fracturas no vertebrales, fracturas osteoporóticas mayores y fracturas de cadera.	31 ng/ml.	46 ng/ml.	5.1 años.	Fracturas totales: HR: 0.94 (IC 95%: 0.84–1.06, p = 0.14); Fracturas no vertebrales: HR: 0.96 (IC 95%: 0.85–1.08); Fracturas osteoporóticas mayores: HR: 1.0 (IC 95%: 0.85–1.18); Fracturas de cadera: HR: 1.11 (IC 95%: 0.86–1.45).	Con un seguimiento más prolongado, hubo una tendencia a reducir el riesgo de fracturas totales, aunque no fue significativa a los 5.1 años.
<b>Estudios con dosis diarias</b>								
Chapuy <i>et al.</i> , 1992, Francia, (59)	Suplementación diaria de calcio (1200 mg) y vitamina D3 (800 UI) durante 24 meses.	583 mujeres institucionalizadas, edad media de 85.2 años, con ingesta baja de vitamina D y calcio en la dieta.	Fracturas de cadera, cambios en la DMO del cuello femoral y reversión de hipoparatiroidismo secundario.	8.5 ± 5.3 ng/ml.	No reportado.	24 meses.	RR de fractura de cadera: 1.69 (IC 95%: 0.96–3.00) en el grupo placebo. Cambio anual en la DMO del cuello femoral: +0.29% en el grupo tratado, -2.36% en el grupo placebo.	
Lips <i>et al.</i> , 1996, Países Bajos, (66)	400 UI diarias.	2578 personas mayores de 70 años (1916 mujeres, 662 hombres).	Incidencia de fracturas de cadera y otras fracturas periféricas.	10.4 ng/ml.	24.8 ng/ml.	3.5 años (máximo cuatro años).	HR para fractura de cadera: 1.18 (IC 95%: 0.81–1.71).	
Chapuy <i>et al.</i> , 2002, Francia, (60)	Calcio 1200 mg/día y vitamina D3 800 UI/día en combinación fija o separada durante 24 meses.	583 mujeres institucionalizadas, ambulatorias, con una edad media de 85.2 años (DE ± 7.1). Las participantes presentaban bajos niveles de vitamina D y calcio en la dieta, con una ingesta promedio de 40.8 UI/día de vitamina D y 557.7 mg/día de calcio.	Cambios en la DMO en el cuello femoral. Incidencia de fracturas de cadera. Reversión del hipoparatiroidismo secundario.	8.5 ± 5.3 ng/ml en el grupo de combinación fija, 9.0 ± 6.6 ng/ml en el grupo de combinación separada y 9.1 ± 6.9 ng/ml en el grupo placebo.	Aumento significativo en los niveles de 25(OH)D en los grupos tratados con calcio y vitamina D (p = 0.0001 vs. placebo).	24 meses.	RR de fractura de cadera: 1.69 (IC 95%: 0.96–3.00) en el grupo placebo comparado con el grupo tratado. Cambio anual en la DMO del cuello femoral: +0.29% en el grupo tratado, -2.36% en el grupo placebo.	Los efectos en el radio distal no fueron significativos.

Meyer et al., 2002, Noruega, (67)	400 UI diaria durante dos años.	1144 residentes en hogares de ancianos; edad media de 85 años; 75% mujeres.	Incidencia de fracturas de cadera y no vertebrales.	20,4 ng/ml.	25,6 ng/ml.	2 años.	HR para fractura de cadera: 1,09 (IC 95%: 0,73–1,63); HR para todas las fracturas no vertebrales: 0,92 (IC 95%: 0,66–1,27)
Grant et al., 2005, Reino Unido, (68)	800 UI de vitamina D3 diaria con o sin calcio (1000 mg).	5292 personas mayores de 70 años con fractura de baja energía, reclutadas en 21 hospitales de Reino Unido, donde el 85% eran mujeres.	Incidencia de fracturas de cadera y no vertebrales.	15,2 ng/ml.	24,8 ng/ml (al cabo de un año).	2–5 años.	Nueva fractura de baja energía (vitamina D3 vs. no vitamina D3) HR: 0,99 (IC 95%: 0,86–1,15).
Bischoff-Ferrari et al., 2020, Suiza, Francia, Alemania, Portugal y Austria, (69)	2000 UI/día de vitamina D3, 1 g/d de omega-3 y ejercicios de fuerza (30 minutos, tres veces por semana).	2157 adultos de $\geq 70$ años, sin comorbidades mayores, cognitivamente intactos, reclutados entre 2012 y 2014. El 61,7% eran mujeres; el 40,7% tenían deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml) al inicio.	Fracturas no vertebrales.	22,4 ng/ml.	37,6 ng/ml.	3 años.	Fracturas no vertebrales: IR (incidence rate): 1,03 (IC 99%: 0,75–1,43; p=0,79)  Ejercicio de fuerza y fracturas: IR 1,06 (IC 99%: 0,77–1,47; p=0,62).
LeBoff et al., 2022, Estados Unidos, (70)	2000 UI/día.	25871 participantes (50,6% mujeres, 20,2% afroamericanos) de 50 años o más, sin selección por deficiencia de vitamina D, baja densidad ósea u osteoporosis.	Fracturas totales, fracturas no vertebrales y fracturas de cadera.	30,7 ng/ml	41,2 ng/ml a los dos años en el grupo de vitamina D.	Mediana de 5,3 años.	Fracturas totales: HR: 0,98 (IC 95%: 0,89–1,08; p=0,70) Fracturas no vertebrales: HR: 0,97 (IC 95%: 0,87–1,07; p=0,50).  Fracturas de cadera: HR: 1,01 (IC 95%: 0,70–1,47; p=0,96)  El subgrupo con niveles bajos (<12 ng/ml) tampoco mostró reducción significativa HR: 1,03 (IC 95%: 0,36–2,95)

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 15.** Resultados de las iteraciones sobre osteoporosis y riesgo de fractura

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación de expertos
La dosis diaria o interdiaria de suplementación con vitamina D a dosis estándar no reduce el riesgo de fracturas en personas con osteoporosis.	2	2	100%
La dosis diaria o interdiaria de suplementación con vitamina D a dosis estándar, asociada a la suplementación de calcio, reduce el riesgo de fracturas en personas con osteoporosis.	8	8	100%
Una adecuada suplementación de vitamina D asociada a calcio y a cambios en estilos de vida (cese del tabaquismo y del alcohol, control del peso, entre otros) son esenciales para disminuir el riesgo de fracturas.	8,5	9	100%
La suplementación aislada de vitamina D (o en combinación con calcio), en cualquiera de sus presentaciones, no disminuye el riesgo de fractura de cadera, fractura vertebral o de cualquier tipo, en adultos mayores.	2,5	2	100%
La suplementación aislada de vitamina D (o en combinación con calcio), en cualquiera de sus presentaciones, no aumenta la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas.	4,5	2,5	100%
En mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura, se debe recomendar una dosis diaria de 800 UI de colecalciferol.	7,5	8,5	100%
La suplementación de vitamina D debe ser considerada en mujeres posmenopáusicas que se encuentren en riesgo o que muestren evidencia de insuficiencia o deficiencia.	8,5	9	100%
Se recomienda iniciar la suplementación de vitamina D con una dosis mínima de 800 UI al día para personas mayores de 65 años con fractura de cadera o vertebral.	8	8	100%

Fuente: elaboración propia.

**Recomendación 3. Se recomienda la suplementación con vitamina D (2000 UI/día) junto con calcio (1000–1200 mg/día) en mujeres embarazadas, con riesgo de preeclampsia y niveles de 25(OH)D <20 ng/ml, para prevenir complicaciones maternas y fetales (tabla 16)**

**GRADE**

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: fuerte para mujeres con niveles <20 ng/ml y riesgo de preeclampsia.

**Justificación**

Diversos ensayos clínicos han demostrado que la suplementación con vitamina D proporciona beneficios a mujeres con niveles basales de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml. El estudio de Sablok *et al.* del año 2015 (21), que incluyó a mujeres con niveles entre 18,5–19,6 ng/ml, mostró una reducción en la incidencia de preeclampsia (11,1% en el grupo suplementado vs. 21,1% en el grupo control;  $p=0,08$ ) y un aumento en el peso de los bebés al nacer (2,6 kg vs. 2,4 kg;  $p=0,04$ ) (21).

De manera similar, el estudio de Behjat Sasan *et al.* del año 2017 (22) evidenció una reducción significativa en la recurrencia de preeclampsia con la suplementación de 50000 UI de vitamina D cada dos semanas, reduciendo la recurrencia al 15,7% en el grupo suplementado frente al 30,6% en el grupo control (RR: 1,94; IC 95%: 1,02–3,71). Estos resultados subrayaron la efectividad de la suplementación en mujeres con alto riesgo de preeclampsia y niveles bajos de vitamina D (22).

El metaanálisis de Bi *et al.* del año 2018 (71) confirmó los beneficios de la suplementación con vitamina D, independientemente de si se iniciaba antes o después de la semana 20 de gestación. Se observó una mejora en los niveles de 25(OH)D en neonatos (DM: 13,50 ng/ml; IC 95%: 10,12–16,87) y una reducción en el riesgo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (SGA, según sus siglas en inglés) (RR: 0,72; IC 95%: 0,52–0,99). Dosis de 2000 UI/día resultaron efectivas para reducir la mortalidad fetal o neonatal (RR: 0,35; IC 95%: 0,15–0,80), mientras que dosis mayores no ofrecieron ventajas adicionales (71).

Por otro lado, el estudio DALI evaluó el efecto de 1600 UI/día de vitamina D en mujeres con diabetes gestacional, sin encontrar mejoras significativas en los desenlaces metabólicos, más allá de la corrección de la deficiencia de vitamina D. Aunque hubo una ligera reducción en la glucosa en ayunas (–2,52 mg/dl; IC 95%: –5,04 mg/dl a –0,00), este efecto fue marginal (18).

**Conclusión**

La suplementación con vitamina D (2000 UI/día) y calcio es recomendable para mujeres embarazadas con riesgo de preeclampsia y niveles de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml. Los estudios clínicos en estos grupos muestran una tendencia hacia la reducción del riesgo de preeclampsia y de recién nacidos pequeños para la edad gestacional, sin que dosis superiores a 2000 UI/día ofrezcan beneficios adicionales. Aunque los efectos de la suplementación en la diabetes gestacional son limitados, la intervención es efectiva para corregir la deficiencia de vitamina D, sin un impacto significativo en otros desenlaces clínicos.

**Tabla 16.** Resultados de las iteraciones sobre embarazo y desenlaces obstétricos

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas se asocia con un mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional.	7,5	7,5	100%
La suplementación con vitamina D durante el embarazo está asociada a una disminución en la incidencia de fetos pequeños para la edad gestacional y mejora el crecimiento fetal.	7	7,5	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D durante el embarazo está asociada con el desarrollo motor y del lenguaje en el recién nacido, particularmente en edad escolar.	6	7	100%
La suplementación con vitamina D durante el embarazo tiene un impacto positivo, ya que reduce la probabilidad de presentar bajo peso al nacer en el neonato.	7	7	100%
La suplementación con vitamina D durante el embarazo, al menos durante el último trimestre, tiene una influencia positiva sobre el metabolismo del calcio en el feto, ayudando a su crecimiento.	7	7	100%
La suplementación con vitamina D en monoterapia o asociada con calcio, previene el desarrollo de preeclampsia durante la gestación.	7	7	100%
Los niveles séricos de vitamina D no tienen influencia en los procesos de fertilización in vitro, en términos de tasa de abortos.	6	6	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D está asociada a un mayor riesgo de infertilidad.	6	6	100%
La suplementación con vitamina D en monoterapia o asociada con calcio, no mejora los calambres de miembros inferiores durante la gestación.	6	5	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D durante el embarazo está asociada con la mala calidad del sueño y depresión durante el posparto.	6,5	6	100%

La insuficiencia o deficiencia de vitamina D durante el segundo trimestre del embarazo se asocia con parto pretérmino.	6	6	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D durante el tercer trimestre del embarazo se asocia con complicaciones asociadas a la placenta.	6,5	7	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D durante el embarazo está asociada con un mayor riesgo de contraer vaginosis bacteriana.	6,5	6,5	100%

Fuente: elaboración propia.

**Recomendación 4. No se recomienda la suplementación universal de vitamina D para la prevención de eventos cardiovasculares, sin embargo, la suplementación puede considerarse en subgrupos de pacientes con niveles bajos de vitamina D (< 20 ng/ml) que presenten factores de riesgo cardiovascular preexistentes, debido a beneficios potenciales modestos en la reducción de algunos desenlaces cardiovasculares (tablas 17 y 18)**

#### GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: débil.

#### Justificación

El ensayo VITAL no encontró una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas con la suplementación de vitamina D (HR: 0,99 [IC 95%: 0,87–1,12];  $p=0.69$ ); no obstante, la revisión sistemática que respalda las guías de la Endocrine Society reportó una leve tendencia hacia la reducción de la mortalidad general (HR: 0,96 [IC 95%: 0,93–1,00]), lo que equivale a aproximadamente 6 muertes menos por cada 1000 personas tratadas con bajos niveles de vitamina D. Aunque el beneficio observado es

pequeño y no se encontró un impacto directo en la mortalidad cardiovascular, esta tendencia sugiere un posible y modesto efecto positivo en la mortalidad general en individuos con niveles bajos de vitamina D (tabla 17) (3, 72).

#### **Infarto del miocardio y eventos coronarios**

El ensayo VITAL tampoco mostró una reducción significativa en el riesgo de infarto de miocardio (HR: 0,96 [IC 95%: 0,78–1,19]) (3). De manera similar, la revisión de la Endocrine Society confirmó que no hubo una reducción significativa del riesgo de infarto de miocardio (HR: 1,00 [IC 95%: 0,83–1,20]) (72). Por su parte, el ensayo D-Health sugirió un beneficio en subgrupos específicos, como aquellos con medicación cardiovascular al inicio del estudio (HR: 0,84 [IC 95%: 0,74–0,97]), pero estos hallazgos no fueron consistentes en todos los estudios, limitando la recomendación de suplementación para la reducción del riesgo de infarto (61).

#### **Accidente cerebrovascular (ACV)**

La suplementación con vitamina D no mostró un impacto significativo en la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (HR: 0,95 [IC 95%: 0,76–1,20] en el estudio VITAL) (3) y la revisión de la Endocrine Society corroboró estos

hallazgos, con una reducción no significativa del riesgo de ACV (*HR*: 0,95 [IC 95%: 0,83–1,09]) (72). Por lo tanto, la evidencia actual no respalda la suplementación con vitamina D como estrategia para la prevención de accidente cerebrovascular (72).

### ***Subgrupos con mayor riesgo***

Los estudios sugieren que la suplementación podría tener un mayor beneficio en individuos con niveles basales de 25(OH)D <20 ng/ml, especialmente en aquellos con comorbilidades cardiovasculares o bajo tratamiento con medicación cardiovascular. Sobre esto, el ensayo D-Health indicó una tendencia hacia una reducción de eventos cardiovasculares mayores en estos subgrupos, aunque el beneficio absoluto

es pequeño y con intervalos de confianza cercanos a la neutralidad (61).

### **Conclusión**

La suplementación de vitamina D no debe ser recomendada de manera universal para la prevención de eventos cardiovasculares, ya que los ensayos clínicos más robustos (como VITAL, D-Health y otros) no mostraron reducciones significativas en el riesgo de infarto, ACV o eventos cardiovasculares mayores; sin embargo, en subgrupos específicos de pacientes con deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml), especialmente en aquellos con alto riesgo cardiovascular o en tratamiento con medicación cardiovascular, la suplementación puede ofrecer un beneficio modesto (3, 61).

**Tabla 17.** Incidencia de eventos cardiovasculares en ensayos clínicos controlados con placebo (respecto a la suplementación con vitamina D)

Estudio, año, país y referencia	Intervención	Características de los participantes	Desenlace evaluado	Niveles basales de 25(OH)D	Niveles pos-tratamiento de 25(OH)D	Seguimiento	Resultados/medida de asociación	Comentarios
Trivedi et al., 2003, Reino Unido, (62)	Suplementación de 100.000 UI de vitamina D cada cuatro meses.	Hombres y mujeres de 65-85 años (n = 2686).	Mortalidad cardiovascular.	21,4 ng/ml.	29,7 ng/ml.	5 años.	HR para mortalidad cardiovascular = 0,84 (IC 95%: 0,65-1,10). Hombres: HR: 0,91 (IC 95%: 0,76-1,09); p = 0,30. Mujeres: HR: 0,89 (IC 95%: 0,63-1,27); p = 0,52.	
Manson et al., 2019, Estados Unidos, (3)	Suplementación de 2000 UI/día de vitamina D3.	Hombres y mujeres de ≥50 años (n = 25871).	Mortalidad cardiovascular.	30,8 ng/ml.	41,2 ng/ml.	5,3 años.	HR: 0,97 (IC 95%: 0,85-1,12); p = 0,69 para mortalidad cardiovascular. HR para hombres: 0,91 (IC 95%: 0,76-1,09); mujeres: 0,89 (IC 95%: 0,63-1,27).	
Virtanen et al., 2022, Finlandia, (73)	Suplementación con 1600 UI/día y 3200 UI/día de vitamina D3.	2495 hombres ≥60 años y mujeres posmenopausicas ≥65 años.	Eventos cardiovasculares mayores y mortalidad cardiovascular.	29,9 ng/ml.	39,3 ng/ml (1600 UI), 47,3 ng/ml (3200 UI).	5 años.	1600 UI/día: HR: 0,97 (IC 95%: 0,63-1,49); 3200 UI/día: HR: 0,84 (IC 95%: 0,54-1,31).	En mujeres que recibieron 1600 UI/día, el HR de eventos cardiovasculares fue de 2,44 (IC 95%: 1,00-5,93).
Scragg et al., 2018, Nueva Zelanda, (74)	100.000 UI de vitamina D3 mensuales.	Adultos de 50-84 años, 58,1% hombres mayormente europeos.	Mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.	25,3 ng/ml.	54,1 ng/ml.	Mediana de 3,3 años.	Muerte cardiovascular: HR: 1,02 (IC 95%: 0,87-1,20); infarto de miocardio: HR: 0,93 (IC 95%: 0,73-1,18); accidente cerebrovascular: HR: 1,06 (IC 95%: 0,85-1,32).	
Thompson et al., 2023, Australia, (75)	60.000 UI de vitamina D mensual.	21.315 participantes de entre 60-84 años.	Eventos cardiovasculares mayores (infarto, ACV, revascularización coronaria).	25,3 ng/ml.	30,8 ng/ml.	5 años.	Muerte cardiovascular: HR: 1,02 (IC 95%: 0,87-1,20); infarto de miocardio: HR: 0,81 (IC 95%: 0,67-0,98); revascularización coronaria: HR: 0,89 (IC 95%: 0,78-1,01); ACV: HR: 0,99 (IC 95%: 0,80-1,23).	Los mayores beneficios se observaron en infarto de miocardio y revascularización coronaria, especialmente en aquellos que ya tomaban fármacos cardiovasculares (HR: 0,84; IC 95%: 0,74-0,97).

**Nota:** ACV: accidente cerebrovascular.

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 18.** Resultados de las iteraciones sobre vitamina D y salud cardiovascular

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
La suplementación con vitamina D en personas con falla cardíaca disminuye los niveles de los marcadores inflamatorios y mejora la calidad de vida.	6,5	7	100%
La suplementación con vitamina D en personas con falla cardíaca no disminuye la mortalidad.	7,5	7	100%
La suplementación con vitamina D en personas con falla cardíaca no mejora la funcionalidad del ventrículo izquierdo.	8	7,5	100%
La suplementación con vitamina D no tiene un efecto cardioprotector.	7,5	7	100%
La suplementación con vitamina D no se asocia a un menor riesgo presentar eventos cardiovasculares.	7,5	7	100%
Los niveles séricos normales de vitamina D están relacionados a un perfil cardiometabólico más favorable en niños y adolescentes.	7,5	7,5	100%
La obesidad y el sedentarismo están relacionados con un mayor riesgo de insuficiencia o deficiencia de vitamina D en niños y adolescentes.	8	8	100%
La suplementación con vitamina D no tiene efecto en los marcadores cardiometabólicos (glicemia, marcadores de inflamación, activación neurohormonal o perfil lipídico).	4	3	100%
La suplementación con vitamina D no afecta el riesgo cardiovascular en personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	7	7	100%
La suplementación con vitamina D no tiene efecto sobre la tasa de filtración glomerular en personas con alto riesgo cardiovascular.	7,5	7,5	100%
La suplementación con vitamina D antes de un evento cerebrovascular no ejerce un efecto significativamente positivo sobre la limitación funcional ni la discapacidad física.	7,5	7,5	100%
La deficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de incidencia y mortalidad por enfermedades cardiovasculares.	7,5	7,5	100%

La suplementación con vitamina D no tiene un efecto positivo sobre la evolución de la calcificación de la válvula aórtica.	6	5	100%
La suplementación con vitamina D tiene un efecto protector ante el desarrollo de la hipertensión arterial.	6,5	5,5	100%
La suplementación con vitamina D no tiene un efecto protector ante el desarrollo de la hipertensión arterial en personas con niveles séricos dentro de la normalidad.	8,5	8,5	100%
La suplementación con vitamina D no tiene un efecto sobre el desarrollo de enfermedad aterosclerótica.	7,5	7	100%

Fuente: elaboración propia.

### Recomendación 5. No se recomienda la suplementación de la vitamina D en personas con diagnóstico de prediabetes o de diabetes *mellitus* tipo 2

#### GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: débil.

**Progresión a diabetes:** la revisión sistemática que respalda las guías de la Endocrine Society indica que la suplementación con vitamina D se asocia con un menor riesgo de diabetes *mellitus* tipo 2 incidente (HR: 0,90; IC 95%: 0,81–1,00) (72); sin embargo, este efecto es marginal y no se traduce en una recomendación generalizada para la población. Varios ensayos clínicos, como el D2d Study (76) y el estudio de Barengolts *et al.* (77), no mostraron una reducción significativa en la progresión a diabetes *mellitus* tipo 2 con la suplementación de vitamina D. En el D2d Study, la progresión fue del 22,7% en el grupo de vitamina D frente al 25% en el grupo placebo ( $p=0,12$ ) (76). En el estudio de Pittas *et al.*, la progresión a diabetes *mellitus* tipo 2 fue del 40,2% en el grupo de vitamina D frente al 43,9% en el grupo placebo, sin diferencias significativas (HR: 0,90; IC 95%: 0,69–1,18;  $p=0,45$ ) (78).

Asimismo, el ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado realizado por Kawahara *et al.* (56)

mostró que, aunque el análogo de vitamina D, eldecalcitol, redujo significativamente la incidencia de diabetes *mellitus* tipo 2 en participantes con baja secreción basal de insulina (HR: 0,41; IC 95%: 0,23–0,71;  $p=0,001$ ), no se observaron diferencias significativas en la incidencia de diabetes *mellitus* tipo 2 entre los grupos de eldecalcitol y placebo en el análisis global (HR: 0,87; IC 95%: 0,67–1,17;  $p=0,39$ ). Esto sugiere que, aunque el eldecalcitol podría tener beneficios en subgrupos específicos, no se debe recomendar su uso generalizado (56).

**Marcadores glucémicos:** en estudios recientes, la suplementación con vitamina D se asocia con una disminución de la glucemia en ayunas, con una diferencia media de  $-5,29$  mg/dl (IC 95%: de  $-7,90$  a  $-2,68$ ) y en la glucosa a las dos horas después de una carga oral de glucosa de 75 gramos, con una diferencia media de  $-7,61$  mg/dl (IC 95%: de  $-12,55$  a  $-2,66$ ); sin embargo, no se encontró un efecto estadísticamente significativo de la suplementación con vitamina D en los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c), lo que sugiere que, aunque hay mejoras en la glucosa, el impacto en la HbA1c puede ser limitado (72).

El estudio aleatorizado de Pittas *et al.* (78) también respaldó esta postura, ya que, a pesar de que los niveles séricos de vitamina D aumentaron

significativamente en el grupo de suplementación (de 27,7 a 54,3 ng/ml), no se observó una reducción significativa en la incidencia de diabetes *mellitus* tipo 2 entre los grupos, con una incidencia del 9,39% en el grupo de vitamina D y del 10,66% en el grupo placebo (HR: 0,88; IC 95%: 0,75–1,04;  $p=0,12$ ) (78).

**Sensibilidad a la insulina:** en pacientes con prediabetes y niveles séricos de 25(OH) D inferiores a 20 ng/ml, la suplementación con vitamina D podría mejorar la sensibilidad a la insulina. Un estudio de Tuomainen *et al.* mostró reducciones en HbA1c y en insulina a los 30 minutos tras una carga de glucosa, sugiriendo un efecto positivo en parámetros metabólicos (79); sin embargo, este hallazgo se basó en un seguimiento de cinco meses y se limitó a desenlaces subrogados, sin evidencia de impacto

en la progresión de la prediabetes a diabetes *mellitus* tipo 2.

## Conclusión

La suplementación con vitamina D no debe recomendarse universalmente para prevenir la progresión a diabetes *mellitus* tipo 2, ni como tratamiento en personas con prediabetes o diabetes *mellitus* tipo 2, ya que los ensayos clínicos más sólidos no han demostrado reducciones significativas en la incidencia de estos desenlaces; sin embargo, en pacientes con niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml y prediabetes, la suplementación podría ofrecer un beneficio modesto al mejorar algunos marcadores glucémicos. Se requiere de más investigación para determinar con mayor precisión los posibles beneficios y las limitaciones de esta intervención.

Tabla 19. Incidencia de diabetes *mellitus* tipo 2 en ensayos clínicos controlados de vitamina D vs. placebo

Estudio, año, país y referencia	Intervención	Características de los participantes	Desenlace evaluado	Niveles basales de 25(OH)D	Niveles pos-tratamiento de 25(OH)D	Seguimiento	Resultados/medida de asociación	Comentarios
Pittas <i>et al.</i> , 2007, Estados Unidos, (80)	700 UI de vitamina D3 y 500 mg de citrato de calcio.	314 adultos caucásicos no diabéticos, mayores de 65 años.	Glucosa en ayunas, sensibilidad a la insulina (según el índice HOMA-IR) y marcadores de inflamación.	30,4 ng/ml.	No reportado.	3 años.	El aumento en glucosa en ayunas fue menor en el grupo suplementado ( $p=0,042$ ). El índice HOMA-IR mostró una reducción significativa de 0,2 en el grupo de intervención ( $p=0,03$ ). No se observaron cambios significativos en los marcadores de inflamación ( $p>0,05$ ).	
Mitri <i>et al.</i> , 2011, Estados Unidos, (81)	Suplementación con 2000 UI/día de vitamina D y 800 mg/día de calcio.	92 adultos con riesgo alto de diabetes, edad media de 57 años e IMC de 32 kg/m <sup>2</sup> .	Función de las células beta pancreáticas, sensibilidad a la insulina y medidas de glicemia (HbA1c, FPG, 2hPG).	24,5 ± 0,8 ng/ml.	30,6 ± 1,2 ng/ml.	16 semanas.	La HbA1c aumentó menos en el grupo de vitamina D (0,06%) vs. en el grupo placebo (0,14%) ( $p=0,081$ ).	
Iraj <i>et al.</i> , 2012, Irán, (82)	Grupo A: 300000 UI de vitamina D intramuscular al inicio y un mes después. Grupo B: vitamina D intramuscular + 500 mg/día de calcio. Grupo C: solo calcio.	n = 61 participantes prediabéticos con deficiencia de vitamina D (<30 ng/ml), edad media: 45,7 años, seleccionados de familiares de pacientes con DM2.	Resistencia a la insulina (según el índice HOMA-IR), sensibilidad a la insulina (Matsuda index) y función de células beta (HOMA-B).	Grupo A: 12,6 ng/ml. Grupo B: 11 ng/ml. Grupo C: 11,3 ng/ml.	Grupo A: 41,2 ng/ml. Grupo B: 35 ng/ml. Grupo C: 15,5 ng/ml.	2 meses.	- HOMA-IR (índice de resistencia a la insulina) aumentó en los grupos tratados con vitamina D (de 2,46 a 3,1; $p=0,02$ ) - Matsuda index (sensibilidad a la insulina) disminuyó (de 11 a 9, $p=0,001$ ) - HOMA-B (función de células beta): no hubo diferencias significativas ( $p=0,09$ ).	La inyección intramuscular de vitamina D aumentó la resistencia a la insulina y redujo la sensibilidad a la insulina, sin cambios significativos en la función de células beta.

<p>Harris et al., 2012, Estados Unidos, (83)</p>	<p>Suplementación con vitamina D3 (4000 UI/día) o placebo durante 12 semanas.</p>	<p>n = 89 adultos afroamericanos con prediabetes o diabetes temprana, IMC promedio: 31,9 kg/m<sup>2</sup>, edad promedio: 56 años.</p>	<p>Secreción de insulina (ISR, según sus siglas en inglés), sensibilidad a la insulina, glucemia y HbA1c.</p>	<p>15,3 ng/ml.</p>	<p>32,5 ng/ml.</p>	<p>12 semanas.</p>	<p>- ISR: aumento del 12% en el grupo de vitamina D vs. 2% en el grupo del placebo (p = 0,024)                  - Sensibilidad a la insulina: disminución del 4% en el grupo de vitamina D vs. aumento del 12% en el grupo del placebo (p = 0,034)                  - Glucosa pos-OGTT 2 horas: sin cambios significativos.                  - HbA1c: sin diferencias significativas entre grupos (p = 0,973).</p>	
<p>Davidson et al., 2013, Estados Unidos, (84)</p>	<p>Suplementación con vitamina D3 (88865 UI/semana en promedio por 12 meses) o placebo.</p>	<p>Suplementación con vitamina D3 (88865 UI/semana en promedio, por 12 meses).</p>	<p>117 individuos <math>\geq</math>40 años con niveles de HbA1c entre 5,8% y 6,9%.</p>	<p>Desarrollo de diabetes, secreción de insulina, sensibilidad a la insulina, glucemia en ayunas, OGTT 2-h.</p>	<p>22 ng/ml.</p>	<p>70 ng/ml.</p>	<p>- Desarrollo de diabetes: 9% en el grupo placebo, 12% en el grupo de vitamina D (p = 0,53)                  - HbA1c: reducción del 0,2% en el grupo de vitamina D (p = 0,004; significativo)                  - Glucosa plasmática en ayunas (FPG): sin diferencias significativas (p = 0,27)                  - Glucosa 2-h pos-OGTT: sin diferencias significativas (p = 0,64)                  - Secreción de insulina (HOMA-B): sin diferencias significativas (p = 0,25)                  - Sensibilidad a la insulina (según el índice HOMA-IR): sin diferencias significativas (p = 0,81)</p>	
<p>Dutta et al., 2014, India, (85)</p>	<p>Suplementación con vitamina D (60 000 IU/ semanalmente por 8 semanas y luego de forma mensual) + 500 mg de calcio diario. Grupo-B: solo calcio.</p>	<p>n = 170 sujetos con prediabetes (n = 68 grupo-A, n = 57 grupo-B), edad promedio: 48 años, IMC promedio: 26,32 kg/m<sup>2</sup>.</p>	<p>Progresión a diabetes, reversión a normogluceemia, resistencia a la insulina (según el índice HOMA-IR), inflamación sistémica (TNF-<math>\alpha</math>, IL-6).</p>	<p>17,04 ng/ml.</p>	<p>35,47 ng/ml.</p>	<p>12 meses mínimo (promedio de 28 meses).</p>	<p>- Progresión a diabetes: 6/55 (grupo-A) vs. 13/49 (grupo-B) (p = 0,04)                  - Reversión a normogluceemia: 23/55 (grupo-A) vs. 10/49 (grupo-B) (p = 0,02)                  - Reducción en HOMA-IR, TNF<math>\alpha</math>, IL-6 en el grupo-A (p &lt; 0,05).</p>	

Oosterwerff <i>et al.</i> , 2014, Países Bajos, (86)	1200 UI/día de vitamina D3	N = 130 sujetos, con una edad promedio de 48,9 años, 40% de origen marroquí y un 23% de consumo de alcohol.	Sensibilidad a la insulina, función de las células beta, glicemia y HbA1c.	12,5 ng/ml	23,2 ng/ml.	4 meses.	El índice insulinogénico aumentó significativamente en participantes con niveles superiores a 24,0 mg/dl ( $p=0,040$ ), mientras que el índice HOMA-IR y las concentraciones de HbA1c no mostraron cambios significativos ( $p=0,20$ y $p=0,25$ ), respectivamente.
Sollid <i>et al.</i> , 2014, Noruega, (87)	20000 UI de vitamina D3 semanalmente.	511 individuos con prediabetes, edad promedio de 62,1 años.	Glucosa en ayunas, insulina, secreción, sensibilidad a la insulina (según el índice HOMA-IR), lípidos, presión arterial y hs-CRP.	24,4 ng/ml.	42,3 ng/ml.	12 meses.	La glucosa en ayunas fue de 110,16 mg/dl en el grupo de vitamina D y de 109,44 mg/dl en el placebo. A las dos horas poscarga, los niveles fueron de 130,68 mg/dl y de 133,20 mg/dl, respectivamente. La HbA1c fue de 5,98% en el grupo de vitamina D y de 5,97% en el grupo placebo ( $p=0,29$ ).
Barengolts <i>et al.</i> , 2015, Estados Unidos, (77)	Vitamina D2 (50000 UI/ semana) más vitamina D3 (400 UI/día) vs. placebo.	173 hombres afroamericanos, entre 35 y 85 años, con prediabetes (HbA1C 5,7-6,4%). Comorbilidades prevalentes: hipertensión e hiperlipidemia.	Cambios en la sensibilidad a la insulina (medida por el índice OGIS, Índice de Sensibilidad a la Insulina Oral con Glucosa), HbA1C y progresión a diabetes tipo 2.	14,4 ng/ml.	48,1 ng/ml.	12 meses.	No hubo cambios significativos en HbA1C ( $-0,01\%$ vs. $+0,01\%$ placebo) ni en la progresión a diabetes (10% en ambos grupos). Mejora en OGIS ( $+7,8$ vs. $-16$ en placebo, $p=0,026$ ).
Kuchay <i>et al.</i> , 2015, India, (88)	Vitamina D3: 60000 UI semanalmente durante cuatro semanas, luego 60000 UI mensuales.	137 participantes diagnosticados con prediabetes, edad media de $47 \pm 11$ años.	Glucosa plasmática en ayunas, glucosa plasmática a las dos horas y HbA1C.	18,9 $\pm$ 13 ng/ml.	43,4 $\pm$ 23 ng/ml.	12 meses.	10,9% vs. 13,8% desarrollaron diabetes en grupos suplementados vs. no suplementados; HR: 0,79 IC 95%: (0,312- 1,999).
Tuomainen <i>et al.</i> , 2015, Finlandia, (79)	Vitamina D3 16000 UI o 3200 UI.	68 participantes >60 años, IMC 25-35 kg/m <sup>2</sup> y prediabetes.	Metabolismo de la glucosa, inflamación y HbA1c.	22,8 ng/ml.	41,2 ng/ml.	5 meses.	La suplementación con vitamina D3 no mejoró significativamente el metabolismo de la glucosa en sujetos con prediabetes, pero mostró efectos antiinflamatorios modestos. - Glucosa a 120 min: incremento significativo en el grupo placebo ( $p=0,021$ ). - HbA1c mostró una tendencia a la baja ( $p=0,024$ ). - insulina a 30 min: tendencia decreciente ( $p=0,030$ ). - Tendencia a la baja en IL-1RA ( $p=0,070$ ).

Forouhi et al., 2016, Reino Unido (89)	Suplementación con vitamina D2 o D3 (100.000 UI/mes por cuatro meses).	n = 340 adultos con riesgo elevado de diabetes tipo 2. Edad promedio: 52 años, con niveles de HbA1c entre 5,5–6,49%.	Cambio en HbA1c, presión arterial, perfil lipídico, velocidad de onda de pulso (PWV, según sus siglas en inglés) y seguridad.	Grupo D2: 5,2 ng/ml. Grupo D3: 18,32 ng/ml.	Grupo D2: 21,56 ng/ml. Grupo D3: 33,52 ng/ml.	4 meses.	HbA1c: no hubo diferencias significativas entre los grupos (D2 vs. placebo: -0,05 %, p = 0,13; D3 vs. placebo: 0,02%, p = 0,57).	
Jorde et al., 2016, Noruega, (90)	Vitamina D3 (20000 UI/ semana).	n = 511 sujetos con prediabetes, media de edad: 62 años, con IFG o IGT, mayormente hombres (62,9%).	Progresión a diabetes tipo 2, cambios en glucosa, resistencia a la insulina (según el índice HOMA-IR), perfil lipídico y presión arterial.	24,0 ng/ml.	48,9 ng/ml.	5 años.	- Progresión a DM2: 103 en el grupo de vitamina D (40,2%) vs. 112 en el grupo placebo (43,9%), HR: 0,90 (IC 95%: 0,69–1,18; p = 0,45) - Según el índice HOMA-IR: no hubo diferencias significativas. - HbA1c: sin diferencias significativas entre grupos (p = 0,29).	
Zarrin et al., 2016, Iran, (91)	1000 UI diarias de vitamina D3.	120 adultos con prediabetes, edades entre 18 y 70 años.	Estado glucémico (glucemia en ayunas y HbA1c), resistencia a la insulina (según el índice HOMA-IR) y porcentaje de masa corporal.	19,36 ± 13,51 ng/ml.	30,48 ± 15,49 ng/ml.	3 meses.	- La glucosa en ayunas disminuyó en el grupo de vitamina D (-4,64 ± 11,38 mg/dl vs. -2,11 ± 9,15 mg/dl en el grupo placebo; p = 0,03). - El índice HOMA-IR disminuyó en el grupo de vitamina D (-0,73 ± 4,2 vs. 0,44 ± 4,4 en el grupo placebo; p = 0,01). - La insulina sérica disminuyó (-1,98 ± 15,25 vs. 2,47 ± 15,85 en el grupo placebo; p = 0,007).	
Moreira-Lucas et al., 2017, Canadá, (92)	Suplementación con 28000 UI de vitamina D3, una vez por semana en queso.	71 participantes con 25(OH)D baja y riesgo elevado de diabetes.	Glucosa 2h poscarga, sensibilidad a la insulina y función β-celular.	19,2 mg/dl.	39,5 mg/dl.	24 semanas.	No se observaron diferencias significativas en la glucosa en ayunas (p = 0,42) ni en la glucosa a las dos horas poscarga (p = 0,55), ni en otros índices del metabolismo de la glucosa, incluyendo la función de las células β y la sensibilidad a la insulina, entre los grupos.	

Larsen et al., 2018, Noruega, (93)	20 000 UI por semana de vitamina D3.	511 sujetos con prediabetes, edad promedio de 62,3 años, comorbilidades: hipertensión y dislipidemia; promedio de glicemia en ayunas de 106,2 ± 9,0 mg/dl.	Cambios en la DMO por DXA y cambios de la glucosa en ayunas, glucosa a las dos horas y HbA1c a lo largo de cinco años.	24 ± 9 ng/ml.	45,8 ± 11,0 ng/ml.	5 años.	En el grupo de vitamina D, la glucosa en ayunas aumentó de 106,2 a 111,5 mg/dl (5,6%) y en el grupo placebo de 106,2 a 110 mg/dl (3,6%). La glucosa a las dos horas incrementó en el grupo de vitamina D de 142 a 150 mg/dl (5,6%), mientras que en el grupo placebo subió de 140 a 145 mg/dl (3,6%).
Niroomand et al., 2019, Irán, (94)	50 000 UI semanalmente durante tres meses de vitamina D3, seguido de una cápsula al mes durante tres meses.	N = 162, edad media de 45-48 años, IMC medio de 31-32 kg/m <sup>2</sup> , 60% con antecedentes familiares de diabetes.	Resistencia a la insulina (según el índice HOMA-IR) y progresión/regresión de la tolerancia a la glucosa.	12,3 ± 6,6 ng/ml.	No especificado.	6 meses.	HOMA-IR: 3,4 ± 1,6 (vitamina D) vs. 3,9 ± 2,5 (control); FPG: no se reportaron diferencias significativas; 2h-OGTT: no se reportaron diferencias significativas en la progresión de la diabetes.
Pittas et al., 2019, Estados Unidos, (78)	4000 UI diarias de vitamina D3.	2423 adultos con prediabetes, edad media de 60 años, IMC medio: 32,1 kg/m <sup>2</sup> .	Incidencia de diabetes tipo 2.	28 ng/ml.	54,3 ng/ml.	54,3 ng/ml.	293 nuevos casos de diabetes en el grupo de vitamina D (9,39 eventos/100 años-persona) vs. 323 en el grupo placebo (10,66 eventos/100 años-persona); HR: 0,88 (IC 95%: 0,75-1,04; p = 0,12).
Bhatt et al., 2020, India, (95)	Suplementación con vitamina D y carbonato de calcio (60 000 UI/semanalmente durante ocho semanas).	n = 121; mujeres asiáticas e indias, de 20-60 años; con prediabetes e IMC ≥ 23 kg/m <sup>2</sup> .	Glucemia en ayunas, PTOG, HbA1c y tejido subcutáneo graso.	12 ± 2,36 ng/ml.	22,64 ± 5,04 ng/ml.	78 semanas.	Disminución significativa de FBG (-5,0 mg/dl, p = 0,04), glucosa pos-OGTT (-11,1 mg/dl, p = 0,02), HbA1c (-0,41%, p = 0,05), aumento en 25(OH)D (+7,5 ng/ml, p = 0,002). Reducción de pliegues cutáneos subescapulares y suprailíacos. Reversión a normoglucemia en el 58,6% del grupo de intervención.
Misra et al., 2021, India, (96)	60 000 UI de vitamina D3 y 1 g/día de calcio oral.	132 mujeres de 20-60 años con prediabetes (FPG 100-125 mg/dl o 2-h PG 140-199 mg/dl) y deficiencia de vitamina D (<30 ng/ml)	Incidencia de diabetes, niveles de vitamina D, PTH, calcio y fósforo.	22,8 ng/ml.	58,3 ng/ml.	24 meses.	Incidencia de diabetes: 8 de 58 (13,79%) en intervención vs. 20 de 58 (34,48%) en el grupo control; HR: 0,40 (IC 95%: 0,18-0,91).

Kawahara <i>et al.</i> , 2022. Japón, (56)	0,75 µg/día de eldecalcitol.	1256 participantes (edad promedio de 61 años, 52% mujeres, 48% hombres) con prediabetes.	Incidencia de diabetes tipo 2 y normogluceamia.	20,9 ng/ml.	Sin cambios significativos.	3 años.	HR ajustado para diabetes 0,69 (IC 95%: 0,51–0,95; p=0,02).	Al ajustar por edad, sexo y resistencia a la insulina, se observó una reducción significativa en el riesgo de desarrollar DM2.
Johnson <i>et al.</i> , 2022, Estados Unidos, (97)	4000 UI/día de vitamina D3.	n = 2423 adultos con prediabetes. IMC promedio de 32,1 kg/m <sup>2</sup> , edad promedio de 60 años, incluidos en 22 centros académicos de Estados Unidos.	Incidencia de efectos adversos graves (SAE, según sus siglas en inglés) y de seguridad (hipercalcemia, nefrolitiasis, hipercalcemia, etc.).	28 ng/ml.	54,3 ng/ml.	3 años.	– Progresión a DM2: 22,7% en el grupo de vitamina D vs. 25% en el grupo placebo (p = 0,12; no significativo) – HbA1c: no hubo diferencias significativas entre los grupos durante el seguimiento (p = 0,44).	Suplementación bien tolerada y sin efectos adversos serios.
Zaromytidou <i>et al.</i> , 2022. Grecia, (98)	25 000 UI semanales de vitamina D3.	90 adultos mayores de 60 años con diagnóstico de prediabetes, según los criterios de la American Diabetes Association.	Marcadores glucémicos y concentración de 25(OH)D.	19,98 ± 6,73 ng/ml.	28,71 ± 9,03 ng/ml	12 meses.	Glucosa en ayunas: de 103,40 ± 12,05 mg/dl a 96,12 ± 5,51 mg/dl (p<0,01) a los 6 meses. La HbA1c disminuyó de 5,87 ± 0,21% a 5,82 ± 0,21% (p=0,004) y a 5,80 ± 0,23% (p<0,001) a los 12 meses.	La suplementación con vitamina D podría complementar cambios en el estilo de vida para el manejo de la prediabetes en ancianos.

**Nota:** 2hPG: glucosa plasmática a las 2 horas de la prueba; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; DXA: dual-energy X-ray absorptiometry; FPG: glucosa plasmática en ayunas; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HOMA: homeostasis model assessment; HOMA-B: homeostasis model assessment of beta cell function; HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance; IFG: impaired fasting glucose; IGT: impaired glucose tolerance; IR: insulin resistance; OGIS: oral glucose insulin sensitivity index; PTH: hormona paratiroidea; OGTT: oral glucose tolerance test; FBG: fasting blood glucose; PG: plasma glucose.

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 20.** Resultados de las iteraciones, relacionando vitamina D con prediabetes y diabetes *mellitus* tipo 2

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
Se debe tener cuidado al suplementar "universalmente" vitamina D en personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, a menos que se presente otra condición asociada que requiera dicha suplementación.	4	3,5	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de prediabetes.	6,5	6,5	100%
La suplementación con vitamina D mejora la tolerancia a la glucosa en individuos con prediabetes.	8	6,5	100%
Los niveles séricos bajos de vitamina D se asocian con una mayor prevalencia de pie diabético en personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	6,5	7	100%
Las personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 y pie diabético tiene un mayor riesgo de tener insuficiencia o deficiencia de vitamina D.	7	6	100%
En personas con prediabetes, la suplementación con vitamina D en dosis altas o moderadas (>1000 UI al día) reduce significativamente el riesgo de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	6	5,5	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D está relacionada con niveles de resistencia a la insulina en personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, independientemente de la edad o el género.	7	7	100%
La suplementación con vitamina D mejora los índices de control glicémico (glucemia en ayunas, HbA1c) en personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	6	6	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D está relacionada con las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	6,5	6	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D está relacionada con complicaciones de salud mental, como la depresión, en personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	6	3	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D está relacionada con el síndrome metabólico que usualmente acompaña a las personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	7	7	100%

Fuente: elaboración propia.

## Recomendación 6. No se recomienda la suplementación “universal” con vitamina D en personas con cáncer (tabla 21)

### Justificación

La evidencia científica actual no justifica el uso generalizado de la suplementación con vitamina D para prevenir el cáncer. Aunque algunos estudios han mostrado una reducción en la mortalidad por cáncer en ciertos subgrupos, la suplementación con vitamina D no ha demostrado una disminución significativa en la incidencia general de cáncer, limitando así su aplicabilidad universal.

En el estudio VITAL (3), que incluyó a 25 871 participantes, no se encontró una reducción significativa en la incidencia de cáncer invasivo con la suplementación de vitamina D (*HR*: 0,96 [IC 95%: 0,88–1,06]); no obstante, se observó una disminución en la mortalidad por cáncer (*HR*: 0,83 [IC 95%: 0,67–1,02]) y aunque este resultado no fue estadísticamente significativo, los efectos beneficiosos fueron más pronunciados en el análisis a largo plazo. En el primer año de seguimiento, la mortalidad fue significativamente menor (*HR*: 0,79 [IC 95%: 0,63–0,99]) y la reducción persistió durante los dos primeros años (*HR*: 0,75 [IC 95%: 0,59–0,96]). A partir del cuarto año, las curvas de mortalidad se separaron significativamente, sugiriendo que los beneficios de la suplementación pueden tardar más tiempo en manifestarse, sin embargo, no se observaron diferencias importantes en tipos de cáncer específicos, como el de mama, próstata o colorrectal (3).

El estudio Women’s Health Initiative (WHI), que incluyó a más de 36 000 mujeres posmenopáusicas, reportó resultados similares. No se encontró una reducción significativa en la incidencia de cáncer (*HR*: 0,98 [IC 95%: 0,91–1,05]), aunque se observó una ligera disminución en la mortalidad por cáncer (*HR*: 0,89 [IC 95%: 0,77–1,03]). Asimismo, el estudio RECORD del año 2012, que incluyó a 5292 adultos mayores, indicó una posible reducción en la mortalidad por cáncer (*HR*: 0,85 [IC 95%: 0,68–1,06]), aunque no se observaron cambios en la incidencia de

cáncer (*HR*: 1,07 [IC 95%: 0,92–1,25]). Estos hallazgos sugieren un posible efecto protector en términos de mortalidad, aunque no en la prevención primaria del cáncer (99).

Un análisis más reciente, el estudio D-Health (61), investigó los efectos de una dosis mensual de 60 000 UI de vitamina D en 21 315 adultos mayores de 60 años. Tras un seguimiento de cinco años, no se encontró una reducción significativa en la mortalidad por cáncer (*HR*: 1,15 [IC 95%: 0,96–1,39]). Es importante destacar que algunos análisis exploratorios del estudio sugieren un aumento en el riesgo de mortalidad por cáncer en individuos con niveles suficientes de vitamina D al inicio del estudio (*HR*: 1,24 [IC 95%: 1,01–1,54]), esto subraya la complejidad de los efectos de la vitamina D y la importancia de no extrapolar sus beneficios a todos los grupos de pacientes sin un análisis adecuado y cuidadoso (61).

Un metaanálisis reciente, que incluyó 26 ensayos clínicos aleatorizados, confirmó que la suplementación con vitamina D no reduce significativamente la incidencia total de cáncer (*HR*: 0,98 [IC 95%: 0,94–1,02];  $I^2=0\%$ ); sin embargo, se observó una reducción significativa en la mortalidad por cáncer (*HR*: 0,88 [IC 95%: 0,80–0,96];  $I^2=0\%$ ). Los beneficios fueron más evidentes en ciertos subgrupos de pacientes, como aquellos con niveles basales de vitamina D inferiores a 20 ng/ml (*RR*: 0,88 [IC 95%: 0,78–0,99]) y en aquellos que recibieron dosis moderadas (<2000 UI/día) de vitamina D, lo que sugiere que los beneficios de la suplementación pueden depender de los niveles de vitamina D antes del tratamiento (100).

Además, los estudios D2dCA del año 2021 y FIND del año 2022, que evaluaron la suplementación con vitamina D en 2495 y 5110 participantes, respectivamente, tampoco encontraron efectos significativos en la incidencia de cáncer. El estudio FIND reportó una *HR* de 1,14 [IC 95%: 0,75–1,72] con dosis de 1600 UI/día y una *HR* de 0,95 [IC 95%: 0,61–1,47] con dosis de 3200 UI/día, lo que reafirma la falta de un efecto preventivo claro en la incidencia de cáncer (73, 76).

Finalmente, la evidencia sobre tipos específicos de cáncer sigue siendo limitada. En el caso del cáncer de mama, por ejemplo, un análisis de 17 cohortes prospectivas no encontró una asociación significativa entre los niveles séricos de vitamina D y el riesgo de cáncer de mama invasivo (HR por cada incremento de 25 nmol/l: 0,99 [IC 95%: 0,95–1,03];  $p = 0,64$ ) (99). Asimismo, un estudio de aleatorización mendeliana con más de 73 000 participantes tampoco encontró una relación causal entre los niveles de vitamina D en sangre y el riesgo de cáncer de mama o próstata (73).

### Conclusión

Aunque algunos estudios sugieren un beneficio modesto en la reducción de la mortalidad

por cáncer en ciertos subgrupos de pacientes (particularmente aquellos con niveles bajos de vitamina D), la suplementación no ha demostrado un impacto significativo en la incidencia general de cáncer (56). Los beneficios parecen estar limitados a poblaciones con deficiencia de vitamina D o con condiciones específicas, como la combinación de vitamina D y calcio, por lo tanto, no se recomienda la suplementación universal de vitamina D en personas con cáncer, ya que la evidencia no respalda su eficacia como intervención preventiva o terapéutica en términos de incidencia de cáncer.

**Tabla 21.** Incidencia de cáncer y mortalidad en ensayos clínicos controlados de vitamina D vs. placebo

Estudio, año, país y referencia	Intervención (Dosis de vitamina D)	Características de los participantes	Desenlace evaluado	Niveles de vitamina D basales	Niveles de vitamina D postratamiento	Seguimiento	HR (IC95 %), nivel de p	Comentarios
Trivedi et al., 2003, Reino Unido, (62)	100 000 UI cada cuatro meses.	2686 adultos $\geq 65$ años, 85% hombres, la mayoría sin patologías graves, pero con riesgo de fracturas.	Mortalidad por cáncer, por cáncer de colon y respiratorio.	21,2 ng/ml.	29,6 ng/ml.	5 años.	Mortalidad por cáncer: 0,86 (0,61-1,20) p=0,37; mortalidad por cáncer de colon: 0,62 (0,24-1,60) p=0,33; mortalidad por cáncer respiratorio: 0,89 (0,38-2,09) p=0,78.	
Wactawski-Wende et al., 2006, Estados Unidos, (101)	400 UI de vitamina D3 diarias.	36 282 mujeres posmenopáusicas, entre 50-79 años.	Incidencia de cáncer colorrectal.	No reportada.	Aumento del 28% postratamiento.	7,0 $\pm$ 1,4 años.	Cáncer colorrectal: 1,08 (0,86-1,34); cáncer de colon: 1,00 (0,78-1,28) y cáncer rectal: 1,46 (0,92-2,32).	Coformulación con 1000 mg de calcio diarios.
LaCroix et al., 2009, Estados Unidos, (102)	400 UI de vitamina D3 diarias.	36 282 mujeres posmenopáusicas (edades 50-79 años). Se excluyeron mujeres con hipercalcemia, uso de esteroides o suplementos de vitamina D (>600 UI diarias).	Mortalidad por cáncer.	No reportada.	No reportada.	7 años.	0,89 (0,77-1,03), p=0,12.	Coformulación con 1000 mg de calcio diarios.
Brunner et al., 2011, Estados Unidos, (99)	400 UI de vitamina D3 diarias.	36 282 mujeres posmenopáusicas, 50-79 años de edad.	Incidencia y mortalidad por cáncer invasivo.	No reportada.	No reportada.	7 años.	Incidencia de cáncer: 0,98 (0,90-1,05) p=0,54; mortalidad por cáncer: 0,90 (0,77, 1,05) p=0,17.	Coformulación con 1000 mg de calcio diarios.
Avenell et al., 2012, Reino Unido, (103)	800 UI de vitamina D3 diarias.	5292 participantes (edad media de 77 años), con fractura por trauma mínimo, 85% mujeres. Se excluyeron pacientes con expectativa de vida menor a seis meses.	Mortalidad por cáncer e incidencia de cáncer.	No reportada.	No reportada.	6,2 años.	Mortalidad por cáncer: 0,85 (0,68-1,06) p=0,157; incidencia de cáncer: 1,07 (0,92-1,25) p=0,376.	

Scragg <i>et al.</i> , 2018, Nueva Zelanda, (74)	Dosis inicial de 200000 UI de vitamina D3, seguida de 100000 UI mensuales.	5110 participantes; edad media de 65,9 años; 58,1% hombres; la mayoría de origen europeo y la minoría de Polinesia o del sur de Asia.	Incidencia y mortalidad por cáncer invasivo e in situ.	26,5 ng/ml.	>46 ng/ml.	Mediana de 3,3 años (rango 2,5-4,2 años).	1,01 (0,81-1,25) p=0,95.	Al estratificar por niveles basales de 25(OH)D <20 ng/ml y ≥20 ng/ml, no se observó reducción de la incidencia de cáncer (HR: 1,01 [0,65-1,58] p=0,96 y HR: 1,04 [0,81-1,33] p=0,79, respectivamente).
Manson <i>et al.</i> , 2019 Estados Unidos, (3)	2000 UI de vitamina D3 diarias.	25871 participantes, edad media de 67,1 años, 51% mujeres, 71% no hispanos blancos, 20% negros y 13,7% con diabetes.	Incidencia de cáncer invasivo.	30,8 ng/ml.	41,8 ng/ml.	5,3 años (rango de 3,8 a 6,1 años).	0,96 (IC 95%: 0,88-1,06) p=0,47.	En el análisis de subgrupos se encuentra menor incidencia de cáncer invasivo en individuos con IMC <25 kg/m <sup>2</sup> [0,76 (0,63-0,90)]; afroamericanos [0,77 (0,59-1,01)], con divergencia de las curvas de mortalidad luego de cuatro años de seguimiento.
Chatterjee <i>et al.</i> , 2021, Estados Unidos, (76)	4000 UI de vitamina D3 diarias.	2385 participantes (44,5% mujeres), con prediabetes y sobrepeso/obesidad. Edad media de 60 años, 25,2% afroamericanos. Excluidos aquellos con cáncer en los últimos cinco años.	Incidencia de cáncer.	28 ng/ml.	54 ng/ml.	2,9 años.	Incidencia de cáncer: 1,07 (IC 95%: 0,70-1,62) p=0,96.	Al estratificar por niveles basales de 25(OH)D <12 ng/ml y ≥12 ng/ml, no se observó reducción de la incidencia de cáncer (HR: 12,66 [0,46-15,42] y HR: 1,04 [0,65-1,67], respectivamente).
Virtanen <i>et al.</i> , 2022, Finlandia, (73)	1600 UI/día y 3200 UI/día.	2495 adultos ≥60 años y mujeres posmenopáusicas ≥65 años, sin antecedente de cáncer.	Cáncer invasivo.	30 ng/ml.	40 ng/ml (1600 UI), 48 ng/ml (3200 UI).	5 años.	Grupo de 1600 UI diarias: HR: 1,14 (0,75-1,72) p=0,55; grupo de 3200 UI diarias HR: 0,95 (0,61-1,47) p=0,81	
Neale <i>et al.</i> , 2023, Australia, (61)	60000 UI cada mes.	21315 participantes ≥60 años.	Mortalidad por cáncer.	No reportada	No reportada	5 años.	1,15 (0,96-1,39) p=0,13.	

Fuente: elaboración propia.

## Recomendaciones del grupo de consenso sobre vitamina D y desenlaces secundarios

La recomendación de la suplementación con vitamina D no puede generalizarse para todas las patologías evaluadas en este consenso, debido a la variabilidad en la evidencia científica disponible y a los resultados obtenidos en diferentes estudios, por ello, el consenso discutió los desenlaces secundarios plasmados en la tabla 22.

Los hallazgos indican que los efectos de la vitamina D son específicos para cada condición y deben ser considerados de manera individualizada. A continuación, se detallan estos efectos.

- **Síndrome de ovario poliquístico (SOP):** aunque algunos estudios indican que la vitamina D puede mejorar los índices endocrinos y metabólicos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), como la reducción en el índice HOMA-IR y la mejora del perfil lipídico, los beneficios parecen estar limitados a pacientes con niveles séricos bajos de 25(OH)D. Esto sugiere que no todas las pacientes con SOP podrían beneficiarse de la suplementación y que el tratamiento debe ser personalizado, según sus niveles de vitamina D y comorbilidades (104-106).
- **Asma:** la evidencia sobre la suplencia con vitamina D en pacientes con asma es contradictoria. Algunos estudios no encuentran mejoras significativas en la

prevención de exacerbaciones graves ni en el control general del asma. Dado que los efectos beneficiosos observados son limitados y no universales, no es recomendable generalizar la suplementación para todos los pacientes con asma (107-109).

- **COVID-19:** los resultados sobre la eficacia de la vitamina D en la mejora de los desenlaces relacionados con COVID-19 son diversos. Mientras que algunos estudios indican una mejora en la mortalidad con la administración temprana de dosis altas de vitamina D en ciertos grupos de pacientes, otros no muestran diferencias significativas en los resultados clínicos. Esto resalta la importancia de una evaluación individual antes de considerar la suplementación con vitamina D en pacientes con COVID-19 (110-112).
- **Enfermedades autoinmunes:** aunque la suplementación prolongada con vitamina D ha mostrado algunas reducciones en la incidencia de enfermedades autoinmunes, los resultados no siempre son estadísticamente significativos y presentan una considerable heterogeneidad entre los estudios. Esto sugiere que la respuesta a la vitamina D puede variar según cada individuo y la enfermedad específica, por lo que es importante ajustar la suplementación de acuerdo con las características individuales del paciente (113-115).

**Tabla 22.** Evidencia de la suplementación con vitamina D sobre algunos desenlaces secundarios

Desenlaces	Número de estudios hallados en la búsqueda	Resultados
Síndrome de ovario poliquístico	21	<p>La coadministración de vitamina D y probióticos durante 12 semanas a mujeres con SOP tuvo efectos beneficiosos sobre los parámetros de la salud mental, la testosterona total sérica, el hirsutismo, la PCR-hs y otros marcadores en mujeres con niveles séricos &lt;12ng/ml (104).</p> <p>Otro estudio demostró que las mujeres con SOP tienen niveles séricos de 25(OH)D significativamente más bajos (en comparación con controles fértiles). Un estado de vitamina D comprometido en mujeres con SOP se asocia con un puntaje de <i>HOMA-IR</i> más alto y un perfil lipídico desfavorable (105).</p> <p>La vitamina D puede ser útil para mejorar algunos factores endocrinos y metabólicos en pacientes con SOP (106).</p>
Asma	23	<p>Entre los niños con asma persistente y los niveles bajos de vitamina D, la suplementación con vitamina D no mejoró significativamente en el tiempo hasta la exacerbación grave del asma, en comparación con el placebo. Los hallazgos no respaldan el uso de la suplementación con vitamina D para prevenir las exacerbaciones graves del asma en este grupo de pacientes (107).</p> <p>La suplementación con vitamina D mejoró los indicadores de asma y EPOC, especialmente la función pulmonar, las puntuaciones SGRQ, IL-5 (Interleucina 5) e IgE (inmunoglobulina E) (108).</p> <p>En esta revisión no se encontró evidencia que respalde el papel de la suplementación con vitamina D o sus metabolitos hidroxilados para reducir el riesgo de exacerbaciones del asma o mejorar su control (109).</p>
COVID-19	26	<p>No se observaron diferencias significativas en los principales resultados relacionados con la salud en COVID-19 con la suplementación de vitamina D (110).</p> <p>En estos RCT se observó que la administración temprana de vitamina D, en dosis altas (frente a dosis estándar) a pacientes mayores en riesgo con COVID-19, mejoró la mortalidad general al día 14; sin embargo, este efecto ya no se observó después de 28 días (112).</p>

Enfermedades autoinmunes	9	<p>La suplementación con vitamina D durante cinco años, con o sin ácidos grasos omega 3, redujo el riesgo de enfermedades autoinmunes en un 22%, mientras que la suplementación con ácidos grasos omega 3 con o sin vitamina D redujo la tasa de enfermedades autoinmunes en un 15% (aunque no fue estadísticamente significativo). Ambos grupos de tratamiento mostraron mayores efectos que en el grupo de referencia (113).</p> <p>En resumen, no se demostró evidencia de asociación entre los niveles de 25(OH)D y el riesgo de enfermedades autoinmunes (especialmente en artritis reumatoide), con un posible efecto beneficioso sobre el riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune; aunque se observó una notable heterogeneidad entre los estudios y una falta de precisión de los resultados (114).</p> <p>Es necesario investigar más a fondo los efectos sobre las dosis más comunes de vitamina D, así como las consecuencias clínicas de esta respuesta alterada (115).</p>
--------------------------	---	--

Fuente: elaboración propia.

## Recomendaciones del panel de expertos

El consenso para la unificación de criterios sobre la deficiencia de vitamina D en Colombia ha producido recomendaciones que se consideran de gran relevancia para mejorar la atención médica en el país. A continuación, se detallan los principales enfoques y su impacto previsto en la práctica clínica.

### **Definición de deficiencia de vitamina D**

La deficiencia de vitamina D se determina cuando los niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) son inferiores a 20 ng/ml.

### **Tamización**

Población general: la tamización rutinaria de vitamina D no es recomendada, incluyendo a las mujeres embarazadas, con el objetivo de evitar el sobretamización.

Pacientes oncológicos: la detección de deficiencia de vitamina D debe enfocarse en aquellos pacientes con pronósticos favorables que

presentan antecedentes de cirugía gastrointestinal y una exposición solar limitada.

### **Indicaciones de suplementación de vitamina D**

- La suplementación no debe ser universal, ya que no se recomienda para la población general, ni para mujeres embarazadas o personas diagnosticadas con prediabetes/diabetes *mellitus* tipo 2, pacientes oncológicos, ni para la prevención de eventos cardiovasculares. Tampoco se ha demostrado su eficacia en la reducción de la incidencia de diabetes *mellitus* tipo 2, ni hay evidencia suficiente que respalde el uso de vitamina D en condiciones como el SOP o personas con asma, COVID-19 o en enfermedades autoinmunes.
- Los siguientes subgrupos de pacientes con niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/ml son los que más se benefician de la suplementación: pacientes oncológicos con cánceres de buen pronóstico, adultos

mayores con sarcopenia de leve a moderada (quienes pueden experimentar mejoras en la masa muscular y la fuerza), mujeres embarazadas con riesgo de preeclampsia y personas con alto riesgo cardiovascular o que están bajo tratamiento para afecciones cardiacas.

- Para personas mayores de 70 años, institucionalizadas y con niveles de 25(OH)D inferiores a 12 ng/ml, se recomienda la combinación de vitamina D y calcio para la prevención de fracturas. No se ha demostrado una reducción del riesgo de fracturas osteoporóticas en otros subgrupos de pacientes.

**Regímenes de tratamiento**

La dosificación de suplementación debe individualizarse conforme a los niveles específicos

de vitamina D y las particularidades del paciente. Es aconsejable realizar monitoreos periódicos de los niveles de vitamina D en individuos con enfermedades crónicas para optimizar el manejo terapéutico y minimizar el riesgo de efectos adversos.

**Discusión**

El manejo de la vitamina D en la práctica clínica ha suscitado un debate global, especialmente en lo que respecta a la tamización y la suplementación. Estas controversias se reflejan en las diferencias entre el consenso colombiano del año 2025 y otras guías y consensos nacionales e internacionales, como la de la Endocrine Society del 2011 (116) y del 2024 (117), el Choosing Wisely ACE (118) y el consenso de expertos del año 2017 (119), resumidas en la tabla 23.

**Tabla 23.** Comparación con estudios previos

Criterio	Consenso colombiano de expertos, 2017 (119)	Endocrine Society, 2011 (116)	Endocrine Society, 2024 (117)	Choosing Wisely ACE, 2024 (118)	Consenso colombiano de la ACE, 2025 (actual)
Tamización	Indicada en: - Menopausia - Obesidad - Osteoporosis - Síndromes de malabsorción - Insuficiencia hepática - Enfermedad renal crónica - Pacientes oncológicos - Pacientes con sarcopenia.	No recomendada en población general. Indicada en grupos de riesgo: - Osteoporosis - Malabsorción - Enfermedades renales crónicas.	No recomendada en población general.	No recomendada en población general.	No recomendada en población general. Podría indicarse (y de manera individualizada, en el contexto clínico del paciente) en algunos grupos poblacionales, tales como: - Pacientes oncológicos de buen pronóstico, con cirugías gastrointestinales y con baja exposición solar. - Pacientes con diagnóstico de osteoporosis. - Para otras indicaciones, ver el texto (especialmente, las páginas 130 a la 132).

Definición de deficiencia e insuficiencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiencia: &lt;20 ng/ml</li> <li>- Insuficiencia: 20–30 ng/ml (estos niveles también se suplementan si hay riesgo).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiencia: &lt;20 ng/ml</li> <li>- Insuficiencia: 21–29 ng/ml (se recomienda suplementación en pacientes con factores de riesgo adicionales).</li> </ul>	No definen niveles específicos para deficiencia ni insuficiencia, abandonan los puntos de corte claros por falta de evidencia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiencia clínicamente relevante: &lt;12 ng/ml. La suplementación se dirige a pacientes con deficiencia comprobada y factores de riesgo clínico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiencia: &lt;20 ng/ml</li> <li>- Deficiencia clínicamente relevante (o severa): &lt;12 ng/ml (para esta se sugiere suplementación intensiva combinada con calcio en algunos casos).</li> </ul>
Grupos para suplementación	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujeres posmenopáusicas con deficiencia o insuficiencia</li> <li>- Adultos mayores con fractura de cadera/vertebral</li> <li>- Pacientes con osteoporosis comprobada</li> <li>- Mujeres embarazadas con riesgo de preeclampsia</li> <li>- Niños con raquitismo clínico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niños y adolescentes para prevenir raquitismo</li> <li>- Mujeres embarazadas y lactantes</li> <li>- Adultos mayores para prevenir fracturas y caídas</li> <li>- Pacientes con malabsorción o enfermedades renales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niños (1–18 años) para prevenir raquitismo y reducir infecciones respiratorias</li> <li>- Mayores de 75 años para reducir mortalidad</li> <li>- Gestantes para evitar complicaciones fetales</li> <li>- Prediabéticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes con deficiencia clínicamente relevante (&lt;12 ng/ml)</li> <li>- Osteomalacia</li> <li>- Hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de vitamina D</li> <li>- Pacientes con osteoporosis en riesgo de hipocalcemia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indicada en niveles &lt;20 ng/ml en:</li> <li>- Pacientes oncológicos con buen pronóstico.</li> <li>- Adultos mayores con sarcopenia leve/moderada.</li> <li>- Mujeres embarazadas con riesgo de preeclampsia.</li> <li>- Personas con alto riesgo cardiovascular o con medicación cardiovascular.</li> <li>- Mayores de 70 años institucionalizados con niveles &lt;12 ng/ml (con calcio para prevenir fracturas).</li> </ul>
Dosis sugeridas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adultos: 800–2000 UI/día dependiendo del riesgo</li> <li>- Mujeres embarazadas: 2000 UI/día</li> <li>- Niños con insuficiencia: 1000–2000 UI/día.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 600–800 UI/día en adultos jóvenes</li> <li>- 400 UI/día en lactantes</li> <li>- Ajustar dosis según riesgo clínico específico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- General: 600–800 UI/día</li> <li>- Dosis empírica diaria en mayores de 75 años, prediabéticos y gestantes (bajas diarias preferidas frente a intermitentes altas).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suplementación ajustada a niveles comprobados (&lt;12 ng/ml). Evitar suplementación innecesaria en población general.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 400–1000 UI/día para mantenimiento (12–20 ng/ml)</li> <li>- 100 000 UI mensuales para deficiencia severa (&lt;12 ng/ml)</li> <li>- Combinación con calcio para prevenir fracturas en mayores institucionalizados.</li> </ul>
Población pediátrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indicada en niños con signos de raquitismo o niveles &lt;20 ng/ml.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suplementación preventiva para evitar raquitismo (400–600 UI/día). Ajustes según niveles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En niños (1–18 años) para prevenir raquitismo y reducir infecciones respiratorias. Suplementación basada en evidencia empírica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No mencionado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suplementación solo en casos confirmados de deficiencia severa o raquitismo clínico. No se recomienda la suplementación empírica.</li> </ul>

Fuente: elaboración propia.

El presente consenso colombiano del año 2025 destaca la importancia de evitar la tamización universal de vitamina D, en línea con las recomendaciones del Choosing Wisely ACE (118), que considera innecesario realizar esta medición de forma generalizada en la población; no obstante, el consenso colombiano define con mayor claridad los escenarios en los que medir vitamina D tiene relevancia clínica, como en pacientes con cáncer de buen pronóstico, con baja exposición solar y antecedentes de cirugía gastrointestinal que afecten la absorción. Estas recomendaciones se fundamentan en diversos estudios llevados a cabo en nuestra región, los cuales presentan diferencias en cuanto a la prevalencia de la deficiencia de vitamina D y el riesgo de sobrediagnóstico, aunque este último probablemente tenga un impacto clínico bajo (5, 10, 31-54, 56-65, 71-73, 76-79, 99, 104-112, 114-119). En este contexto, enfocar la medición en subgrupos de alto riesgo permite no solo optimizar recursos, sino también garantizar que las intervenciones sean dirigidas y clínicamente justificadas.

En cuanto a la suplementación, el presente consenso colombiano del año 2025 se fundamentó en una revisión exhaustiva de ensayos clínicos controlados, adoptando un enfoque más específico y dirigido, en contraposición a la estrategia empírica sugerida por la Endocrine Society en el año 2024 (117), que promueve la suplementación en grupos amplios, como niños, gestantes, personas >75 años y aquellos con prediabetes. En el contexto colombiano, esta estrategia implicaría suplementar al menos al 60% de la población, según datos del DANE y el atlas de la IDF (International Diabetes Federation), sin que la evidencia sólida respalde los beneficios clínicos relevantes para estos grupos. La revisión de los ensayos clínicos indica que la suplementación universal no mejora consistentemente los desenlaces clínicos, especialmente cuando los niveles de vitamina D superan los 20 ng/ml.

Por ello, este consenso recomienda la suplementación en subgrupos con niveles  $\leq 20$  ng/ml, respaldado por la evidencia que indica beneficios clínicos claros y medibles. Estos subgrupos incluyen:

- Gestantes con riesgo de preeclampsia.
- Pacientes con cánceres de buen pronóstico.
- Adultos mayores con sarcopenia leve/moderada.
- Personas con alto riesgo cardiovascular.
- En adultos mayores institucionalizados con niveles inferiores a 12 ng/ml, donde la combinación de vitamina D y calcio puede prevenir fracturas.

El consenso establece que los niveles  $< 20$  ng/ml deben considerarse como un umbral práctico para orientar las intervenciones en los subgrupos identificados, ya que en estos casos el déficit de vitamina D podría tener un impacto clínico significativo. Por otro lado, los niveles inferiores a 12 ng/ml son relevantes en los ensayos clínicos debido a su impacto en la salud ósea y metabólica. Este rango es donde la suplementación ha demostrado generar los mayores beneficios clínicos, especialmente en términos de mejoramiento de la densidad ósea y de algunas funciones metabólicas.

### Retos y líneas de acción

La implementación de las recomendaciones de este consenso colombiano del año 2025 enfrenta desafíos significativos, especialmente en un contexto donde las guías internacionales sobre vitamina D son diversas y, en ocasiones, contradictorias. Esta falta de uniformidad global dificulta la adopción de estrategias coherentes en la práctica clínica local y subraya la necesidad de generar directrices adaptadas al entorno colombiano.

Uno de los retos principales es el sobrediagnóstico, el sobreuso de pruebas diagnósticas, las sobredosis y la suplementación sin indicación. Estas prácticas a menudo no están respaldadas por evidencia sólida y desperdician recursos del sistema de salud, por lo que es crucial mejorar la formación de los profesionales para promover un manejo más racional y basado en la evidencia. Además, existe un número muy bajo de estudios regionales/locales llevados a cabo en poblaciones específicas, como niños y adolescentes, lo que limita la capacidad de ajustar las recomendaciones a las necesidades reales de estos grupos.

Otro desafío clave es la evaluación de la rentabilidad de las estrategias propuestas. Si bien optimizar los recursos es esencial, el enfoque principal debe garantizar que las intervenciones estén fundamentadas en evidencia clínica robusta y dirigidas a subgrupos que realmente se beneficien de ellas. La generación de estudios adicionales que analicen los desenlaces clínicos y económicos de estas recomendaciones será crucial para validar y perfeccionar el modelo colombiano (5).

Un esfuerzo colaborativo será necesario para integrar estas recomendaciones de manera efectiva en la práctica clínica. Entre las acciones propuestas se incluyen:

1. **Ampliar la investigación local:** priorizar estudios de rentabilidad y análisis de impacto en subgrupos clave como población pediátrica, adolescentes, adultos mayores, gestantes con riesgo de preeclampsia, pacientes con comorbilidades metabólicas (como diabetes *mellitus* tipo 2 o enfermedad cardiovascular) y personas con condiciones que afecten la absorción de vitamina D. Estos estudios permitirán adaptar las intervenciones a las necesidades específicas de cada grupo, maximizando su impacto clínico y asegurando un uso eficiente de los recursos disponibles.
2. **Capacitar a los profesionales de la salud:** implementar programas educativos basados en evidencia sobre el manejo de niveles séricos de vitamina D y la identificación de pacientes que necesiten suplementación.
3. **Promover la educación del paciente:** diseñar materiales educativos que expliquen claramente los riesgos y beneficios de la suplementación para fomentar decisiones informadas y un uso racional de la vitamina D.
4. **Fortalecer la política pública:** incorporar estas recomendaciones en guías nacionales adaptadas al contexto colombiano, con herramientas de seguimiento y evaluación, que aseguren su implementación efectiva. Estos esfuerzos no solo asegurarán un manejo más racional de la vitamina D en

Colombia, sino que también establecerán las bases para una práctica clínica más eficiente y basada en la evidencia, con beneficios tanto para los pacientes como para el sistema de salud en general.

## Limitantes

Se identifican tres limitaciones relevantes en la aplicación de este consenso:

**Limitaciones del método Delphi:** la homogeneidad del grupo de expertos, conformado mayoritariamente por integrantes de la ACE, puede restringir la diversidad de enfoques. Esta falta de diversidad podría afectar la aplicabilidad de las recomendaciones en diferentes contextos clínicos dentro de Colombia.

**Variabilidad en la evidencia:** la inconsistencia en los estudios sobre la suplementación de vitamina D, derivada de diferencias en poblaciones, regímenes de dosificación y métodos de medición, puede llevar a conclusiones cambiantes. Esto resalta la necesidad de realizar más investigaciones específicas en el contexto colombiano para proporcionar recomendaciones más sólidas.

**Sesgos en la revisión de la literatura:** la revisión sistemática puede verse afectada por sesgos de publicación, donde los estudios con resultados positivos son más visibles. Esto puede sobreestimar la efectividad de la suplementación de vitamina D y afectar las recomendaciones para ciertos subgrupos.

## Conclusiones

Este consenso ha establecido un enfoque integral y basado en la evidencia para el manejo de la deficiencia de vitamina D en Colombia, adaptado al contexto local. Tras una exhaustiva revisión de la literatura y ensayos clínicos, se definieron directrices claras para la tamización y suplementación, priorizando aquellos subgrupos de pacientes con evidencia sólida que justifique la intervención, tales como gestantes con riesgo de preeclampsia, pacientes oncológicos de buen pronóstico y adultos mayores institucionalizados con deficiencia severa. Esta estrategia contrasta con la recomendación de suplementación

universal propuesta en otras guías, abordando de manera más precisa y racional los casos donde los beneficios clínicos son claros y relevantes.

Aunque la suplementación generalizada sigue siendo un tema controversial debido a la falta de evidencia concluyente sobre su impacto en la población general, este consenso subraya la importancia de evitar prácticas de sobrediagnóstico y de sobreuso, entre otras. Este enfoque es particularmente relevante en un contexto de recursos limitados. Los siguientes desafíos incluyen la ampliación de la investigación en grupos específicos como niños, adolescentes y pacientes con comorbilidades, así como la evaluación de la rentabilidad de las intervenciones para garantizar que los recursos se utilicen de manera eficiente y equitativa.

Finalmente, la implementación exitosa de estas recomendaciones dependerá de un esfuerzo continuo en educación médica y en la creación de políticas públicas que respalden un manejo basado en la evidencia, garantizando que las intervenciones sean tanto sostenibles como accesibles para los pacientes que más lo necesitan.

### Contribución de los autores

Hernando Vargas-Uricoechea: conceptualización, adquisición de recursos, metodología, administración del proyecto, supervisión, análisis formal, investigación y escritura del borrador original; Karen Lorena Palacios-Bayona: análisis formal, investigación, validación y escritura del borrador original; Alejandro Castellanos-Pinedo: análisis formal, investigación, validación y escritura del borrador original; Carlos Alfonso Builes-Barrera: análisis formal, validación, escritura, revisión del borrador y revisión/corrección;

Adriana Medina-Orjuela: análisis formal, validación, escritura, revisión del borrador y revisión/corrección; Mónica Alexandra Terront-Lozano: análisis formal, validación, escritura, revisión del borrador y revisión/corrección; Gustavo Adolfo Parra-Serrano: análisis formal, validación, escritura, revisión del borrador y revisión/corrección; Geraldine Altamar-Canales: análisis formal, validación, escritura, revisión

del borrador y revisión/corrección; Katherine Restrepo-Erazo: análisis formal, validación, escritura, revisión del borrador y revisión/corrección; Jorge Alejandro Castillo-Barcias: análisis formal, validación, escritura, revisión del borrador y revisión/corrección.

### Implicaciones éticas

Este consenso fue clasificado como sin riesgo, de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y se desarrolló en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki.

### Declaración de fuentes de financiación

La Asociación Colombiana de Endocrinología financió la búsqueda sistemática de literatura y ofreció orientación metodológica para la realización del panel Delphi.

### Conflictos de interés

Hernando Vargas-Uricoechea ha recibido honorarios como conferencista de Sanofi, Abbott, Merck, Faes Farma y Adium.

Karen Lorena Palacios-Bayona ha recibido honorarios como conferencista de Merck, Sanofi, Novo Nordisk, Adium, Abbott, Amgen y AstraZeneca.

Carlos Alfonso Builes-Barrera ha recibido honorarios como conferencista de Sanofi, Abbott, Merck, Boehringer, Siegfried, Lilly, Bayer y Novo Nordisk.

Katherine Restrepo-Erazo ha participado como conferencista y en Advisory Boards de la industria farmacéutica, incluyendo Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer, Sanofi, Merck y Bayer.

Jorge Alejandro Castillo-Barcias ha recibido honorarios como conferencista de Sanofi, Eli Lilly y Diabetic.

Alejandro Castellanos-Pinedo, Adriana Medina-Orjuela, Mónica Alexandra Terront-Lozano, Gustavo Adolfo Parra-Serrano y Geraldine Altamar-Canales declaran no tener conflictos de interés.

## Agradecimientos

A la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, por su invaluable y constante apoyo en la búsqueda de la integración y la excelencia académica.

## Referencias

- [1] Lopes Marques CD, Tavares Dantas A, Sotero Fragoso T, Pinto Duarte ALB. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(1):67–80. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000100007>
- [2] Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, *et al.* Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: a central and eastern european expert consensus statement. *Nutrients.* 2022;14(7):1483. <https://doi.org/10.3390/nu14071483>
- [3] Manson JE, 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. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809944>
- [4] Moslehi N, Shab-Bidar S, Mirmiran P, Hosseinpanah F, Azizi F. Determinants of parathyroid hormone response to vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2015;114(9):1360–74. <https://doi.org/10.1017/s0007114515003189>
- [5] Vargas-Uricoechea H, Mera-Mamián A, Pinzón-Fernández MV, Agredo V. Vitamin D nutritional status in the adult population in Colombia – An analytical cross-sectional study. *Heliyon.* 2020;6(2):e03479. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03479>
- [6] Narvaez J, Maldonado G, Guerrero R, Messina OD, Ríos C. Vitamin D megadose: definition, efficacy in bone metabolism, risk of falls and fractures. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:105–15. <https://doi.org/10.2147/oarr.s252245>
- [7] Ruggiero C, Baroni M, Bini V, Brozzetti A, Parretti L, Zengarini E, *et al.* Effects of weekly supplementation of cholecalciferol and calcifediol among the oldest-old people: findings from a randomized pragmatic clinical trial. *Nutrients.* 2019;11(11):2778. <https://doi.org/10.3390/nu11112778>
- [8] Owczarek B, Ziomkiewicz A, Łukowska-Chojnacka E. Has a high dose of vitamin D3 impacted health conditions in older adults? A systematic review and meta-analysis focusing on dose 100,000 IU. *Nutrients.* 2024;16(2):252. <https://doi.org/10.3390/nu16020252>
- [9] Menger J, Lee ZY, Notz Q, Wallqvist J, Hasan MS, Elke G, *et al.* Administration of vitamin D and its metabolites in critically ill adult patients: an updated systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2022;26(1):268. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04139-1>
- [10] Sosa Henríquez M, Gómez De Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or calcifediol in the management of vitamin D deficiency. *Nutrients.* 2020;12(6):1617. <https://doi.org/10.3390/nu12061617>
- [11] Pérez-Castrillon JL, Usategui-Martín R, Pludowski P. Treatment of vitamin D deficiency with calcifediol: efficacy and safety profile and predictability of efficacy. *Nutrients.* 2022;14(9):1943. <https://doi.org/10.3390/nu14091943>
- [12] Vande Griend JP, McQueen RB, Linnebur SA, Vondracek SF. Prescription ergocalciferol dosing for vitamin D repletion: a retrospective evaluation. *Pharmacotherapy.* 2012;32(2):135–41. <https://doi.org/10.1002/phar.1052>
- [13] Martineau AR, Thummel KE, Wang Z, Jolliffe DA, Boucher BJ, Griffin SJ, *et al.* Differential effects of oral boluses of vitamin D2 versus vitamin D3 on vitamin D metabolism: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(12):5831–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00207>

- [14] Balachandar R, Pullakhandam R, Kulkarni B, Sachdev HS. Relative efficacy of vitamin D2 and vitamin D3 in improving vitamin D status: systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13(10):3328. <https://doi.org/10.3390/nu13103328>
- [15] Webb A, Kazantzidis A, Kift R, Farrar M, Wilkinson J, Rhodes L. Colour counts: sunlight and skin type as drivers of vitamin D deficiency at UK latitudes. *Nutrients*. 2018;10(4):457. <https://doi.org/10.3390/nu10040457>
- [16] Kahwati LC, LeBlanc E, Palmieri Weber R, Giger K, Clark R, Suvada K, *et al.* Screening for vitamin D deficiency in adults: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2021;325(14):1443–63. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26498>
- [17] Alkan A, Berna K ksoy E. Vitamin D deficiency in cancer patients and predictors for screening (D-ONC study). *Curr Probl Cancer*. 2019;43(5):421–8. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.12.008>
- [18] Corcoy R, Mendoza LC, Simmons D, Desoye G, Adelantado JM, Chico A, *et al.* The DALI vitamin D randomized controlled trial for gestational diabetes mellitus prevention: No major benefit shown besides vitamin D sufficiency. *Clin Nutr*. 2020;39(3):976–84. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.006>
- [19] Huang YL, Pham TTM, Chen YC, Chang JS, Chao JCJ, Bai CH. Effects of climate, sun exposure, and dietary intake on vitamin D concentrations in pregnant women: a population-based study. *Nutrients*. 2023;15(5):1182. <https://doi.org/10.3390/nu15051182>
- [20] Yu CKH, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol*. 2009;70(5):685–90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03403.x>
- [21] Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal AR, *et al.* Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with feto-maternal outcome. *Clin Endocrinol*. 2015;83(4):536–41. <https://doi.org/10.1111/cen.12751>
- [22] Behjat Sasan S, Zandvakili F, Soufizadeh N, Baybordi E. The effects of vitamin D supplement on prevention of recurrence of preeclampsia in pregnant women with a history of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2017;2017:8249264. <https://doi.org/10.1155/2017/8249264>
- [23] Brooke OG, Brown IR, Bone CD, Carter ND, Cleeve HJ, Maxwell JD, *et al.* Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J*. 1980;280(6216):751–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.280.6216.751>
- [24] Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1987;24(1):38–42. <https://doi.org/10.1159/000298772>
- [25] Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, Akhtar E, Perumal N, Pezzack B, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of high-dose prenatal third-trimester vitamin D3 supplementation in Bangladesh: the AViDD trial. *Nutr J*. 2013;12(1):47. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-47>
- [26] Hossain N, Kanani FH, Ramzan S, Kausar R, Ayaz S, Khanani R, *et al.* Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2448–55. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3491>
- [27] Naghshineh E, Sheikhalian S. Effect of vitamin D supplementation in the reduce risk of preeclampsia in nulliparous women. *Adv Biomed Res*. 2016;5:7. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.175239>
- [28] Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, Gernand AD, Ahmed T, Shanta SS, *et al.* Vitamin D supplementation in pregnancy and

- lactation and infant growth. *N Engl J Med.* 2018;379(6):535–46. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1800927>
- [29] Cagiran FT, Kali Z. Role of vitamin D on gestational hypertension, diabetes mellitus, timing and mode of delivery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(2):511–6. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202301\\_31051](https://doi.org/10.26355/eurrev_202301_31051)
- [30] Kabuyanga RK, Tugirimana PL, Sifa B, Balezi M, Dikete ME, Mitangala PN, *et al.* Effect of early vitamin D supplementation on the incidence of preeclampsia in primigravid women: a randomised clinical trial in Eastern Democratic Republic of the Congo. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06277-6>
- [31] Builes Barrera CA. Comportamiento de los niveles de 25 hidroxí-vitamina D, calcio y paratohormona en una población de 20 a 60 años en Medellín-Colombia. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2017;4(3):14–9. <https://doi.org/10.53853/encr.4.3.131>
- [32] Linden MA, Borges de Oliveira Nascimento Freitas RG, Hessel G, Barbieri Marmo D, Bellomo-Brandão MÂ. Definition of vitamin D deficiency in schoolchildren: systematic review with meta-analysis. *Arq Gastroenterol.* 2019;56(4):425–30. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201900000-64>
- [33] Anagnostis P, Livadas S, Goulis DG, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F, *et al.* EMAS position statement: vitamin D and menopausal health. *Maturitas.* 2023;169:2–9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.12.006>
- [34] Máčková L, Bičíková M. Vitamin D: current challenges between the laboratory and clinical practice. *Nutrients.* 2021;13(6):1758. <https://doi.org/10.3390/nu13061758>
- [35] Zhuang Y, Zhu Z, Chi P, Zhou H, Peng Z, Cheng H, *et al.* Efficacy of intermittent versus daily vitamin D supplementation on improving circulating 25(OH)D concentration: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2023;10:1168115. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1168115>
- [36] Nalbantoğlu Ö, Acar S, Arslan G, Köprülü Ö, Özkan B. Investigating the Efficiency of vitamin D administration with buccal spray in the treatment of vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021;13(4):426–32. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0047>
- [37] Brustad N, Yousef S, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes BL. Safety of high-dose vitamin D supplementation among children aged 0 to 6 years: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e227410. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.7410>
- [38] Aspray TJ, Chadwick T, Francis RM, McColl E, Stamp E, Prentice A, *et al.* Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in older people to optimize bone health. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(1):207–17. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy280>
- [39] Lhilali I, Zouine N, Menouni A, Godderis L, Kestemont MP, El Midaoui A, *et al.* Sun exposure score and vitamin D levels in moroccan women of childbearing age. *Nutrients.* 2023;15(3):688. <https://doi.org/10.3390/nu15030688>
- [40] Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, *et al.* Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol.* 2019;181(5):916–31. <https://doi.org/10.1111/bjd.17992>
- [41] Mendes MM, Hart KH, Williams EL, Mendis J, Lanham-New SA, Botelho PB. Vitamin D Supplementation and sunlight exposure on serum vitamin D concentrations in 2 parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *J Nutr.* 2021;151(10):3137–50. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab209>
- [42] Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, *et al.* Effects of a vitamin D and leucine-enriched

- whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(9):740–7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.05.021>
- [43] Bo Y, Liu C, Ji Z, Yang R, An Q, Zhang X, *et al.* A high whey protein, vitamin D and E supplement preserves muscle mass, strength, and quality of life in sarcopenic older adults: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(1):159–64. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.12.020>
- [44] Mendes Cangussu L, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Ferreira Poloni P, Boteon Schmitt E, Almeida-Filho B, *et al.* Effect of isolated vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2016;23(3):267–74. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000525>
- [45] Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo MET. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3(2):195–201. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.109.907899>
- [46] Kukuljan S, Nowson CA, Sanders K, Daly RM. Effects of resistance exercise and fortified milk on skeletal muscle mass, muscle size, and functional performance in middle-aged and older men: an 18-month randomized controlled trial. *J Appl Physiol (1985).* 2009;107(6):1864–73. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00392.2009>
- [47] El Hajj C, Fares S, Chardigny JM, Boirie Y, Walrand S. Vitamin D supplementation and muscle strength in pre-sarcopenic elderly Lebanese people: a randomized controlled trial. *Arch Osteoporos.* 2018;14(1):4. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0553-2>
- [48] Kenny AM, Biskup B, Robbins B, Marcella G, Burleson JA. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(12):1762–7. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51561.x>
- [49] Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, Moseley A, Cameron ID, *et al.* 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. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51101.x>
- [50] Janssen HCJP, Samson MM, Verhaar HJJ. Muscle strength and mobility in vitamin D-insufficient female geriatric patients: a randomized controlled trial on vitamin D and calcium supplementation. *Aging Clin Exp Res.* 2010;22(1):78–84. <https://doi.org/10.1007/bf03324819>
- [51] Lips P, Binkley N, Pfeifer M, Recker R, Samanta S, Cohn DA, *et al.* Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D3 compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):985–91. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28113>
- [52] Verschuere SM, Bogaerts A, Delecluse C, Claessens AL, Haentjens P, Vanderschuere D, *et al.* The effects of whole-body vibration training and vitamin D supplementation on muscle strength, muscle mass, and bone density in institutionalized elderly women: a 6-month randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2011;26(1):42–9. <https://doi.org/10.1002/jbmr.181>
- [53] Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Bueloni-Dias FN, Nahas EAP. Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporos Int.* 2015;26(10):2413–21. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3151-9>

- [54] Takeuchi I, Yoshimura Y, Shimazu S, Jeong S, Yamaga M, Koga H. Effects of branched-chain amino acids and vitamin D supplementation on physical function, muscle mass and strength, and nutritional status in sarcopenic older adults undergoing hospital-based rehabilitation: a multicenter randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19(1):12-7. <https://doi.org/10.1111/ggi.13547>
- [55] Nasimi N, Sohrabi Z, Dabbaghmanesh MH, Eskandari MH, Bedeltavana A, Famouri M, *et al.* A Novel fortified dairy product and sarcopenia measures in sarcopenic older adults: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(4):809-15. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.08.035>
- [56] Kawahara T, Suzuki G, Mizuno S, Inazu T, Kasagi F, Kawahara C, *et al.* Effect of active vitamin D treatment on development of type 2 diabetes: DPVD randomised controlled trial in Japanese population. *BMJ.* 2022;377:e066222. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066222>
- [57] Chakhtoura M, Bacha DS, Gharios C, Ajjour S, Assaad M, Jabbour Y, *et al.* Vitamin D supplementation and fractures in adults: a systematic umbrella review of meta-analyses of controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):882-98. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab742>
- [58] Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Camargo CA, *et al.* Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):438-47. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30103-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30103-1)
- [59] Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, *et al.* Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327(23):1637-42. <https://doi.org/10.1056/nejm199212033272305>
- [60] Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, *et al.* Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. *Osteoporos Int.* 2002;13(3):257-64. <https://doi.org/10.1007/s001980200023>
- [61] Neale RE, Baxter C, Duarte Romero B, McLeod DSA, English DR, Armstrong BK, *et al.* The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(2):120-8. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00345-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00345-4)
- [62] Trivedi DP, Doll R, Tee 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. *BMJ.* 2003;326(7387):469. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.469>
- [63] 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.* 2010;303(18):1815-22. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.594>
- [64] 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(12):1852-7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem240>
- [65] 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. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- Osteoporos Int. 2007;18(6):811–8. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0309-5>
- [66] Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer D, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996;124(4):400–6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-124-4-199602150-00003>
- [67] Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2002;17(4):709–15. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.4.709>
- [68] Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, *et al.* Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (randomised evaluation of calcium or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9471):1621–8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)63013-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)63013-9)
- [69] Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva JAP, Blauth M, *et al.* Effect of vitamin D supplementation, Omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(18):1855–68. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16909>
- [70] LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, Cook NR, Khurana B, Kim E, *et al.* Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med.* 2022;387(4):299–309. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2202106>
- [71] Guang Bi W, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, Wei SQ. Association between vitamin D supplementation during pregnancy and offspring growth, morbidity, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018;172(7):635–45. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0302>
- [72] Paresh Shah V, Nayfeh T, Alsawaf Y, Saadi S, Farah M, Zhu Y, *et al.* A systematic review supporting the endocrine society clinical practice guidelines on vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1961–74. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae312>
- [73] Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, Bertone-Johnson ER, Hyppönen E, Kröger H, *et al.* Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2022;115(5):1300–10. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab419>
- [73] Scragg R, Khaw KT, Toop L, Sluyter J, Lawes CMM, Waayer D, *et al.* Monthly high-dose vitamin D supplementation and cancer risk: a post hoc analysis of the vitamin D assessment randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):e182178. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2178>
- [75] Thompson B, Waterhouse M, English DR, McLeod DS, Armstrong BK, Baxter C, *et al.* Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-Health randomised controlled trial. *BMJ.* 2023;381:e075230. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075230>
- [76] Chatterjee R, Fuss P, Vickery EM, LeBlanc ES, Sheehan PR, Lewis MR, *et al.* Vitamin D supplementation for prevention of cancer: the D2d cancer outcomes (D2dCA) ancillary study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(9):2767–78. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab153>
- [77] Barengolts E, Manickam B, Eisenberg Y, Akbar A, Kukreja S, Ciubotaru I. Effect of high-dose vitamin D repletion on glycemic control in African-American males with prediabetes and hypovitaminosis D. *Endocr Pract.* 2015;21(6):604–12. <https://doi.org/10.4158/ep14548.or>
- [78] Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR,

- et al.* Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(6):520–30. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1900906>
- [79] Tuomainen TP, Virtanen JK, Voutilainen S, Nurmi T, Mursu J, de Mello VDF, *et al.* Glucose metabolism effects of vitamin D in prediabetes: the VitDmet randomized placebo-controlled supplementation study. *J Diabetes Res.* 2015;2015:672653. <https://doi.org/10.1155/2015/672653>
- [80] Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2017–29. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0298>
- [81] Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic  $\beta$  cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):486–94. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.011684>
- [82] Iraj B, Aminorroaya A, Amini M. Does the intramuscular injection of vitamin D increase insulin resistance? *J Res Pharm Pract.* 2012;1(2):60–5. <https://doi.org/10.4103/2279-042x.108372>
- [83] Harris SS, Pittas AG, Palermo NJ. A randomized, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(9):789–94. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01605.x>
- [84] Davidson MB, Duran P, Lee ML, Friedman TC. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care.* 2013;36(2):260–6. <https://doi.org/10.2337/dc12-1204>
- [85] Dutta D, Mondal SA, Choudhuri S, Maisnam I, Hasanoor Reza AH, Bhattacharya B, *et al.* Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation: an open label randomized prospective study from Eastern India. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(3):e18–23. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.044>
- [86] Oosterwerff MM, Eekhoff EM, Van Schoor NM, Boeke AJP, Nanayakkara P, Meijnen R, *et al.* Effect of moderate-dose vitamin D supplementation on insulin sensitivity in vitamin D-deficient non-Western immigrants in the Netherlands: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(1):152–60. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.069260>
- [87] Sollid ST, Hutchinson MYS, Fuskevåg OM, Figenschau Y, Joakimsen RM, Schirmer H, *et al.* No effect of high-dose vitamin D supplementation on glycemic status or cardiovascular risk factors in subjects with prediabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2123–31. <https://doi.org/10.2337/dc14-0218>
- [88] Kuchay MS, Laway BA, Bashir MI, Wani AI, Misgar RA, Shah ZA. Effect of vitamin D supplementation on glycemic parameters and progression of prediabetes to diabetes: a 1-year, open-label randomized study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(3):387–92. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.152783>
- [89] Forouhi NG, Menon RK, Sharp SJ, Mannan N, Timms PM, Martineau AR, *et al.* Effects of vitamin D2 or D3 supplementation on glycaemic control and cardiometabolic risk among people at risk of type 2 diabetes: results of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):392–400. <https://doi.org/10.1111/dom.12625>
- [90] Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, Schirmer H, Joakimsen RM, Njølstad I, *et al.* Vitamin D 20 000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol*

- Metab. 2016;101(4):1647–55. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4013>
- [91] Zarrin R, Ayremlou P, Ghassemi F. The effect of vitamin D supplementation on the glycemic status and the percentage of body fat mass in adults with prediabetes: a randomized clinical trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2017;19(3):1–8. <https://doi.org/10.5812/ircmj.41718>
- [92] Moreira-Lucas TS, Duncan AM, Rabasa-Lhoret R, Vieth R, Gibbs AL, Badawi A, *et al.* Effect of vitamin D supplementation on oral glucose tolerance in individuals with low vitamin D status and increased risk for developing type 2 diabetes (EVIDENCE): a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):133–41. <https://doi.org/10.1111/dom.12794>
- [93] Larsen AU, Grimnes G, Jorde R. The effect of high-dose vitamin D3 supplementation on bone mineral density in subjects with prediabetes. *Osteoporos Int.* 2018;29(1):171–80. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4222-x>
- [94] Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, Hosseinpanah F. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;148:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.12.008>
- [95] Bhatt SP, Misra A, Pandey RM, Upadhyay AD, Gulati S, Singh N. Vitamin D supplementation in overweight/obese Asian Indian women with prediabetes reduces glycemic measures and truncal subcutaneous fat: a 78 weeks randomized placebo-controlled trial (PREVENT-WIN Trial). *Sci Rep.* 2020;10(1):220. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56904-y>
- [96] Misra P, Kant S, Misra A, Jha S, Kardam P, Thakur N, *et al.* A community based randomized controlled trial to see the effect of vitamin D supplementation on development of diabetes among women with prediabetes residing in a rural community of Northern India. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(8):3122–9. [https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe\\_311\\_21](https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_311_21)
- [97] Johnson KC, Pittas AG, Margolis KL, Peters AL, Phillips LS, Vickery EM, *et al.* Safety and tolerability of high-dose daily vitamin D3 supplementation in the vitamin D and type 2 diabetes (D2d) study – a randomized trial in persons with prediabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(8):1117–24. <https://doi.org/10.1038/s41430-022-01068-8>
- [98] Zaromytidou E, Koufakis T, Dimakopoulos G, Drivakou D, Konstantinidou S, Rakitzi P, *et al.* Vitamin D alleviates anxiety and depression in elderly people with prediabetes: a randomized controlled study. *Metabolites.* 2022;12(10):884. <https://doi.org/10.3390/metabo12100884>
- [99] Brunner RL, Wactawski-Wende J, Caan BJ, Cochrane BB, Chlebowski RT, Gass MLS, *et al.* The effect of calcium plus vitamin D on risk for invasive cancer: results of the Women’s Health Initiative (WHI) calcium plus vitamin D randomized clinical trial. *Nutr Cancer.* 2011;63(6):827–41. <https://doi.org/10.1080/01635581.2011.594208>
- [100] Guo Z, Huang M, Fan D, Hong Y, Zhao M, Ding R, *et al.* Association between vitamin D supplementation and cancer incidence and mortality: a trial sequential meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(26):8428–42. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2056574>
- [101] Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O’Sullivan MJ, *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(7):684–96. <https://doi.org/10.1056/nejmoa055222>
- [102] LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, Brzyski R, Cauley JA, Cummings SR, *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: The

- Women's Health Initiative Calcium-Vitamin D Randomized Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(5):559-67. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp006>
- [103] Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, McPherson GC, McDonald AM, Pant PR, *et al.* Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D3 and/or calcium (RECORD Trial). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):614-22. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1309>
- [104] Ostadmohammadi V, Jamilian M, Bahmani F, Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):5. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0480-x>
- [105] Krul-Poel YHM, Koenders PP, Steegers-Theunissen RP, Ten Boekel E, Ter Wee MM, Louwers Y, *et al.* Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): a cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2018;13(12):e0204748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204748>
- [106] Zhang B, Yao X, Zhong X, Hu Y, Xu J. Vitamin D supplementation in the treatment of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon.* 2023;9(3):e14291. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14291>
- [107] Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW, Cabana MD, Ross K, *et al.* Effect of vitamin D3 supplementation on severe asthma exacerbations in children with asthma and low vitamin D levels: the VDKA randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(8):752-60. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12384>
- [108] Wang Y, Wang J, Chen L, Zhang H, Yu L, Chi Y, *et al.* Efficacy of vitamin D supplementation on COPD and asthma control: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2022;12:04100. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.04100>
- [109] Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, Jolliffe D, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2(2):CD011511. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011511.pub3>
- [110] Rawat D, Roy A, Maitra S, Shankar V, Khanna P, Baidya DK. Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(4):102189. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102189>
- [111] ALSafar H, Grant WB, Hijazi R, Uddin M, Alkaabi N, Tay G, *et al.* COVID-19 disease severity and death in relation to vitamin d status among SARS-CoV-2-Positive UAE residents. *Nutrients.* 2021;13(5):1714. <https://doi.org/10.3390/nu13051714>
- [112] Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Gonsard J, Boucher S, Chapelet G, *et al.* High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): a multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. *PLoS Med.* 2022;19(5):e1003999. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003999>
- [113] Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, *et al.* Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ.* 2022;376:e066452. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066452>
- [114] Clasen JL, Cole R, Aune D, Sellon E, Heath AK. Vitamin D status and risk of rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol.* 2023;7(1):3. <https://doi.org/10.1186/s41927-023-00325-y>
- [115] Mimpfen M, Rolf L, Poelmans G, van den Ouweland J, Hupperts R, Damoiseaux J, *et al.* Vitamin D related genetic polymorphisms affect serological response to high-dose vitamin D supplementation in multiple sclerosis. *PLoS ONE.*

- 2021;16(12):e0261097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261097>
- [116] 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [11] Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, *et al.* Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1907-47. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>
- [118] Palacios Bayona KL, Castaño Ceballos PA, Restrepo Giraldo LM, Builes Montaña CE, Ramirez Rincón A, Tovar Cortes H, *et al.* Decisiones acertadas en Endocrinología: recomendaciones de un panel de expertos de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2024;11(2). <http://doi.org/10.53853/encr.11.2.862>
- [119] Vásquez-Awad D, Cano-Gutiérrez CA, Gómez-Ortiz A, González MÁ, Guzmán-Moreno R, Martínez-Reyes JI, *et al.* Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Med.* 2017;39(2):140-57.