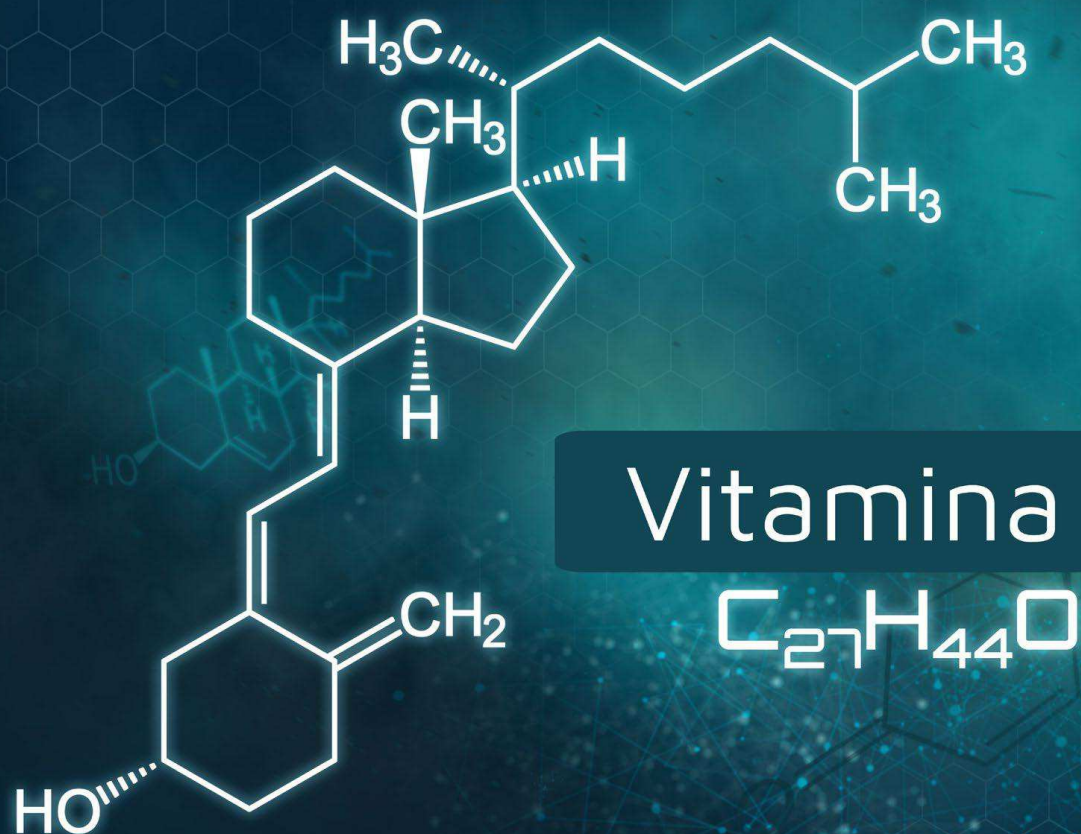


RECOMENDACIONES DE USO ADECUADO DE PRUEBAS Y SUPLEMENTOS DE VITAMINA D EN POBLACIÓN GENERAL



El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: 2021

Edita: Ministerio de Sanidad

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS),

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t

NIPO: anticipo de edición

Depósito legal: en trámite

Contacto: Avalia_t.Acis@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Este documento ha sido realizado por la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t** de la **Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)** en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

Para citar este documento:

Grupo de trabajo del OPBE del uso adecuado de pruebas y suplementos de vitamina D en población general. Recomendaciones de uso adecuado de pruebas y suplementos de vitamina D en población general. Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2021.

Índice

Lista de tablas	9
Lista de figuras	9
Autoría y colaboraciones	11
Resumen	15
Abstract	25
Siglas y acrónimos	35
Glosario de términos	37
Presentación	41
Justificación	43
1 Alcance y objetivos	45
1.1 Alcance.	45
1.2 Objetivos.	45
2 Metodología	47
2.1 Constitución del grupo de trabajo	47
2.2 Formulario de preguntas clínicas y estrategia de respuesta	48
2.3 Búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia	49
2.3.1 Búsqueda.	49
2.3.2 Evaluación	50
2.3.3 Síntesis y recomendaciones	50
2.4 Identificación y desarrollo de indicadores de evaluación	51
2.5 Redacción del documento	51
2.6 Revisión externa	51

3	Introducción a la vitamina D	53
3.1	Definición de vitamina D	53
3.2	Fisiología de la vitamina D	53
3.3	Fuentes de vitamina D	54
3.4	Niveles óptimos de vitamina D	56
3.5	Prevalencia y carga de la enfermedad	59
3.6	Factores de riesgo	60
3.7	Intervenciones y tratamiento	61
3.8	Efectos adversos del tratamiento con vitamina D	63
3.9	Fármacos con vitamina D comercializados en España	64
4	Revisión de la evidencia científica para las recomendaciones de uso adecuado de pruebas y suplementos de vitamina D en población general sana	67
4.1	Delphi modificado. Concentración óptima de vitamina D en población sana	67
4.2	Revisión de la evidencia científica	70
4.3	Pregunta 1: ¿Cuál es la asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D y los resultados en salud? Resultados en: mortalidad, cáncer, fracturas, caídas, enfermedad cardiovascular, diabetes, depresión, funcionamiento cognitivo, estado funcional, etc.	70
4.3.1	Resultados de los niveles séricos de 25(OH)D en salud	72
4.4	Pregunta 2: ¿Cuál es la efectividad de la vitamina D, en variables duras/finales, incluyendo enfermedades cardiovasculares, obesidad, cáncer, sistema inmunitario, fractura osteoporótica, insuficiencia renal y/o la calcificación de los tejidos blandos?	93
4.4.1	Resultados de la efectividad del suplemento de vitamina D en salud	94
5	Recomendaciones de uso adecuado de la vitamina D en población general	111
5.1	Consideraciones previas	111
5.2	Recomendaciones de uso en población general sana	112
5.2.1	Recomendaciones sobre cuantificación de vitamina D en población general sana	112
5.2.2	Recomendaciones de suplementación con vitamina D en población general sana	112

6. Aplicabilidad del OPBE	113
7 Propuesta de indicadores de evaluación	115
8 Actualización del OPBE.	119
9 Líneas de investigación futuras	121
Referencias bibliográficas	123
Anexos	147
Anexo 1. Declaración de conflictos de interés	147
Anexo 2. Preguntas a responder.	148
Anexo 3. Estrategia de búsqueda	149
Anexo 3.1 Pregunta 1: Niveles de vitamina D y resultados en salud	149
Anexo 3.2. Pregunta 2: Efectividad de vitamina D y resultados en salud	154
Anexo 4. Análisis de sesgos de estudios incluidos	157
Anexo 4.1. Pregunta 1: Niveles de vitamina D y resultados en salud	157
Anexo 4.2. Pregunta 2: Efectividad de vitamina D y resultados en salud	165
Anexo 5. Evaluación y características de los estudios incluidos.	176
Anexo 5.1. Pregunta 1: Niveles de 25(OH)D y resultados en salud	176
Anexo 5.2. Pregunta 2: Efectividad vitamina D en resultados en salud	232
Anexo 6. Fármacos comercializados en España que contienen vitamina D	355

Lista de tablas

Tabla 1	Alimentos ricos en vitamina D	55
Tabla 2	Factores de riesgo para niveles no óptimos de vitamina D.	61
Tabla 3	Recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios para la hipercalcemia	64
Tabla 4	Resultados ronda 1 Delphi.	68
Tabla 5	Resultados Ronda 2 Delphi	69
Tabla 6	Concentración de vitamina D.	70
Tabla 7	Desarrollo pregunta PICO, pregunta 1	71
Tabla 8	Criterios de inclusión y exclusión de estudios, pregunta 1	71
Tabla 9	Bases de datos electrónicas de la literatura biomédica, pregunta 1	72
Tabla 10	Desarrollo pregunta PICO, pregunta 2	93
Tabla 11	Criterios de inclusión y exclusión de estudios, pregunta 2	94
Tabla 12	Bases de datos electrónicas de la literatura biomédica, pregunta 2	94
Tabla 13	Grados de cumplimiento y clasificación	115
Tabla 14	Indicadores propuestos	116
Tabla 15	Fichas de los indicadores propuestos	116

Lista de figuras

Figura 1	Vías de síntesis de vitamina D	54
Figura 2	Gráfico de riesgo de sesgos de estudios observacionales. Pregunta 1: Niveles de vitamina D y resultados en salud.	160
Figura 3	Gráfico de riesgos de sesgos de ECAs. Pregunta 2: Efectividad de vitamina D y resultados en salud.	171

Autoría y colaboraciones

Grupo de elaboración (por orden alfabético)

Silvia Sandra Abelleira Ramos. Médica de Familia, Centro de Salud O Saviñao, Lugo.

María Carmen Blas Fraga. FEA de laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Lucus Augusti Lugo.

Rosendo Bugarín González. Médico de Familia. Centro Salud Monforte de Lemos, Lugo.

Rosa Burgo López. FEA Servicio de Endocrinología Hospital Público de Monforte de Lemos, Lugo.

Carmen Casal Llorente. Farmacéutica. Servicio de Uso Racional de Medicamento y Atención Farmacéutica. Subdirección Xeral de Farmacia-Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria.

Jesús Calviño Varela. Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Lucus Augusti Lugo.

Manuel Castro Pazos. Médico de Familia. Centro Salud Monte Porreiro, Pontevedra.

José Antonio Díaz Peromingo. FEA del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, A Coruña.

María José Faraldo Vallés. Jefa de Servicio de la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t. Agencia Gallega para el Conocimiento en Salud (ACIS).

Begoña Graña Suárez. FEA del Área de Oncología del Hospital Universitario de A Coruña.

María del Carmen Maceira Rozas. Farmacéutica. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t. Agencia Gallega para el Conocimiento en Salud (ACIS).

Ana Belén Mariño Prol. Farmacéutica de Atención Primaria. Centro Salud Lalín, Pontevedra.

Xoan Miguéns Vázquez. Jefe Servicio de Rehabilitación del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

Susana Romero Yuste. Jefa de Servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

Leonor Varela Lema. Profesora Ayudante Doctora. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Santiago de Compostela (USC).

Coordinación

Área clínica

Silvia Sandra Abelleira Ramos. Médica de Familia, Centro de salud O Saviñao. Lugo.

Área metodológica

María del Carmen Maceira Rozas. Farmacéutica. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t. Agencia Gallega para el Conocimiento en Salud (ACIS)

Revisión externa (por orden alfabético)

Pilar Aguado Acín. Médico Adjunto del Servicio de Reumatología. Coordinadora Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario La Paz, Madrid. En representación de la Sociedad Española de Reumatología (SER).

José Carlos Bastida Calvo. Médico de Familia. Centro de Salud de Marín, Pontevedra. En representación de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).

Dolores Cambeiro Pais. Farmacéutica de Atención Primaria. Centro de Salud de Teis, Vigo. En representación de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP).

Isidoro Cano Rodríguez. Licenciado especialista en Endocrinología y Nutrición del Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). En representación de Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).

Cristina Carbonell Abella. Médico de Familia. Centro de Salud Vía Roma, Barcelona. En representación de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Santos Castañeda Sanz. Servicio de Reumatología. Hospital de la Princesa, Madrid. En representación de la Sociedad Española de Reumatología (SER).

Federico Cuesta Triana. Servicio de Geriátría. Hospital Clínico San Carlos, Madrid. En representación de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG).

Jesús Alberto García Vadillo. Jefe de Sección de Reumatología del Hospital Universitario La Princesa, Madrid. A propuesta de Ministerio de Sanidad.

M Luisa González Casaus. FEA de Análisis Clínicos del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid. En representación de la Sociedad Española de Nefrología (SEN).

Luis Ángel León Mateos. Servicio de Oncología Médica & Grupo de Oncología Médica Traslacional. Hospital Clínico Universitario & Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). En representación de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Isabel Lorenzo Lorenzo. Especialista en Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. En representación de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Guillermo Martínez Díaz-Guerra. Jefe de sección de la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. En representación de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOM).

María Medina Abellán. Médico de Familia y Comunitaria. Centro de Salud Totana Sur, Murcia. En representación de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC).

Ricardo Mencía Barrio. Jefe de Unidad de Cadera, Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Complejo Asistencial Universitario de León. Vocal de asuntos profesionales de la SECOT. En representación de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT).

José Luis Pérez Castrillón. Servicio de Medicina Interna. Hospital Río Hortega. Catedrático de Medicina de la Universidad de Valladolid. En representación de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Álvaro Pérez Martín. Médico de familia. Centro de Salud Isabel II, Santander. Miembro de grupo de trabajo nacional de enfermedades reumatológicas. En representación de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC).

Manuel Portela Romero. Subdirector de Prestación Farmacéutica, Formación, Docencia, Investigación e Innovación. Área sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza. En representación de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Jimena Ramón García. Farmacéutica de Atención Primaria. Dirección Asistencial Sur, Sistema Madrileño de Salud. En representación de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP).

Sociedades Científicas Colaboradoras (por orden alfabético)

Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT)
Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)
Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP)
Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG)
Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOM)
Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC)
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen)
Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)
Sociedad Española de Nefrología (SEN)
Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
Sociedad Española de Reumatología (SER)

Documentación

Beatriz Casal Acción. Documentalista. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t. Agencia Gallega para el Conocimiento en Salud (ACIS).

Declaración de intereses

Todos los autores, colaboradores y revisores externos de este OPBE han firmado un documento en el que se han hecho explícitas las relaciones que puedan ser origen potencial de conflictos de interés.

Resumen

Antecedentes

En los últimos años, en los países de rentas altas, han aumentado exponencialmente tanto el número de determinaciones de vitamina D (VitD) como el número de suplementos recomendados. Esto ha sido motivado por la suposición de la existencia de un vínculo entre niveles no óptimos de vitamina D y diferentes resultados adversos en salud. Sin embargo, no está demostrado que la detección de valores no óptimos de VitD y la suplementación puedan tener efectos beneficiosos sobre la salud en población general.

Introducción

La VitD es un nutriente esencial necesario para la homeostasis ósea. Existen dos formas de VitD: Colecalciferol (VitD3) y Ergocalciferol (VitD2). La primera (VitD3) se forma principalmente en la piel después de la exposición al sol, de ahí se obtiene casi el 90 % (1), además de la ingesta de algunos alimentos. La segunda (VitD2) se obtiene solo por la dieta y/o los suplementos alimenticios (1, 2). Una vez en el organismo, la VitD debe sufrir dos hidroxilaciones para tener una forma biológicamente activa. La capacidad de absorción de la piel se ve modificada a lo largo de los años y el aprovechamiento de la VitD contenida en los alimentos, depende de la capacidad de absorción del individuo alterado por distintas patologías (3).

Para la medición de niveles de VitD existe un consenso universal que defiende la medición en sangre de la forma inactiva, el 25(OH)D como marcador del nivel de VitD en el organismo (2, 4). Para la cuantificación existen distintos métodos como cromatográficos como HPL y LCMS-MS o inmunoquímicos como radioinmunoensayo, enzimoimmunoensayo o quimioinmunoensayo. De ellos el LCMS-MS (calibrada frente al SMR 2972) es considerada la técnica patrón de oro para la cuantificación de 25(OH)D (3, 5).

A día de hoy, todavía no existe un consenso en las sociedades científicas y profesionales sanitarios sobre los valores óptimos de la VitD. Esto provoca que cuando se toman valores umbrales de 25(OH)D mayores de 30 ng/ml, más del 88 % de la población presenta niveles bajos de VitD; sin embargo,

cuando el umbral aplicado es de 20 ng/ml, la cifra de la población con niveles bajos, disminuye al 37 % y al 7 % si nos referimos a valores menores de 10 ng/ml. Cuando se analiza por grupos de edad, entre el 80-100 % de los mayores de 65 años presentan valores de 25(OH)D por debajo del 20 ng/ml. Estos valores a nivel mundial se pueden extrapolar a España (2, 6, 7).

En población general y especialmente en ancianos, la causa más frecuente de niveles no óptimos de VitD, es el estilo de vida sedentario y la institucionalización, que provocan falta de exposición al sol. Otros factores determinantes son la estación del año en la cual se hace la determinación, la latitud donde se vive, los factores climáticos como la nubosidad, el uso de protectores solares o la pigmentación de la piel. Además de enfermedades que provocan mala absorción o el consumo de determinados fármacos (8-11).

Objetivo

Determinar las pautas de uso adecuado de la cuantificación sérica de la VitD y su suplementación, en población general adulta sana.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica existente y se analizaron los resultados de la revisión por un grupo de expertos. Para la constitución del grupo de trabajo multidisciplinar se contactó con profesionales clínicos de diferentes especialidades relevantes para el tema, entre ellas reumatología, nefrología, medicina de familia, farmacia de atención primaria, laboratorio de análisis clínicos, medicina interna, endocrinología, rehabilitación y oncología de distintos centros sanitarios.

Fuentes de datos. La búsqueda bibliográfica se realizó de forma escalonada. La primera fase se centró en la búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) y revisiones sistemáticas (RS), publicadas hasta mayo de 2018. Se buscó en bases de datos específicas como *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network* (GIN), TRIPDatabase, Cochrane Library y bases de datos generales como PubMed y Embase, entre otras. Se incluyeron palabras claves como: *vitamin D deficienc*, *adult**, *general population*, *screening*, *25-hydroxyvitamin*, etc. La segunda fase consistió en una búsqueda específica para cada una de las preguntas formuladas, que se realizó en bases de datos generales (Cochrane Library, CRD Databases, Medline y Embase) utilizando, para cada una de las preguntas, palabras claves específicas. Esta búsqueda abarcó hasta 2019.

Formulación de preguntas clínicas. Después de una lectura crítica de GPC y RS, el grupo priorizó dos de las 10 preguntas formuladas, para responder en este documento.

- Pregunta 1: ¿Cuál es la asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D y los resultados en salud incluyendo mortalidad, cáncer, fracturas, caídas, enfermedad cardiovascular, diabetes, depresión, funcionamiento cognitivo, estado funcional, etc.?
- Pregunta 2: ¿Cuál es la efectividad de la vitamina D, en variables duras/finales, incluyendo enfermedades cardiovasculares, obesidad, cáncer, sistema inmunitario, fractura osteoporótica, insuficiencia renal y/o la calcificación de los tejidos blandos?

El análisis y la selección de los estudios se realizó por al menos dos revisoras independientes. La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios se realizó mediante distintos instrumentos: AGREE-II (para GPC), AMSTAR-2 (para RS), la herramienta de la Colaboración Cochrane (para ECAs), la herramienta ACROBAT-NRSI resumida (para estudios observacionales) y ROBINS-1 (estudios de intervenciones no aleatorios). La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó siguiendo la metodología GRADE (*Grade of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*).

El grupo analizó los resultados de la revisión y realizó las recomendaciones de uso adecuado por consenso a través de discusiones realizadas presencialmente y online con los integrantes del grupo multidisciplinar. Para llegar a un consenso sobre la definición de niveles óptimos de 25(OH)D total en suero o su deficiencia se realizó un Delphi modificado que incluyó dos rondas de votación remota y una reunión de mesa redonda.

Además, el grupo identificó indicadores de evaluación realizados también por consenso del grupo. El borrador del documento pasó por una revisión externa de expertos propuestos por las principales sociedades científicas.

Resultados de la revisión de la literatura científica

En la búsqueda general de revisiones y guías se localizó un documento realizado por la *Task Force* (4) y publicado en 2014 que se adoptó para la contestación de las dos preguntas como punto de partida.

Pregunta 1: ¿Cuál es la asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D y los resultados en salud incluyendo mortalidad, cáncer, fracturas, caídas, enfermedad cardiovascular, diabetes, depresión, funcionamiento cognitivo, estado funcional, etc.?

La *Task Force* (4) incluía en esta pregunta estudios prospectivos de cohortes, caso-control anidados o revisiones sistemáticas que examinaban la asociación entre los valores de 25(OH)D y los resultados en salud. La actualización de este documento para la pregunta 1 identificó 862 referencias, de las cuales se incluyeron 40, más 3 procedentes de la búsqueda manual.

Los estudios localizados presentaron calidad media/baja, dado que eran todos caso-control o cohortes con alto riesgo de sesgo. También se localizaron algunas RS, pero solo incluían estudios de caso-control o cohorte, también con alto nivel de sesgo. Este tipo de diseños no se vale para establecer una relación causal entre el nivel de VitD y la patología encontrada.

De forma general, la evidencia encontrada muestra que valores bajos de 25(OH)D en suero no reflejan asociación con resultados adversos de salud en población general, a nivel de enfermedades cardiovasculares, cáncer en distintas localizaciones (próstata, mama, ovario, páncreas, otros), vértigo posicional paroxístico benigno, enfermedades del sistema circulatorio, enfermedades oculares (oclusión de la vena retiniana central, el glaucoma primario de ángulo abierto o la degeneración macular tardía asociada a la edad) o alergias, entre otras. En otras patologías no se ha podido establecer una conclusión clara debido a los resultados contradictorios de los estudios o a las limitaciones metodológicas de estos, no pudiendo establecer relaciones causales, como en las caídas, deterioro cognitivo, depresión, o dismenorrea, entre otras.

A continuación, se muestran el resumen elaborado por el grupo de trabajo en base a la evidencia encontrada en la relación de la VitD con distintos riesgos.

Enfermedades cardiovasculares	En población general, los resultados son discordantes en los estudios incluidos en la revisión de partida. Sin embargo, las publicaciones posteriores presentan la misma orientación, no encontrando asociación significativa entre los valores bajos de 25(OH)D y los riesgos cardiovasculares. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (4, 12-14).
Ictus	En población general, los estudios de la revisión de partida y los posteriores van todos en la misma línea, apuntando a que valores bajos de 25(OH)D se asocian con aumento de riesgo de ictus. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (4, 15).

Cáncer de próstata	En población general, no existe asociación entre los valores de VitD y el cáncer de próstata en el momento actual. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (4, 16).
Cáncer colorrectal	En población general, si bien la evidencia es escasa y no permite establecer conclusiones, esta apunta a la existencia de una relación inversa entre los valores de VitD y la presencia de cáncer colorrectal. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (4, 17).
Cáncer de mama	En población general, no existe asociación entre los valores de VitD y el cáncer de mama en el momento actual. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (4, 18, 19).
Cáncer ovario	En mujeres adultas, no existe asociación entre los valores de VitD y el cáncer de ovario en el momento actual. (Calidad de la evidencia BAJA) (4, 20).
Cáncer de páncreas	En población general, no existe asociación entre los valores de VitD y el cáncer páncreas en el momento actual. (Calidad de la evidencia BAJA) (4).
Cáncer de cualquier tipo	Si bien, la evidencia es escasa y no permite establecer conclusiones, en población general esta apunta a la existencia de una relación inversa entre los valores de VitD y la presencia de cáncer de piel no melanoma. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (4, 21, 22).
Riesgo de caídas	En población general, los resultados entre los estudios son diferentes, no pudiendo realizar una conclusión sobre el riesgo de valores bajos de VitD y el aumento de caídas. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (4, 23, 24).
Riesgo de fracturas	En población general, dado que los umbrales de 25(OH)D empleados en los estudios son distintos, presentan diferentes resultados. No pudiendo llegar a una generalización sobre el nivel óptimo de 25(OH)D necesario para proteger el esqueleto y disminuir el riesgo de fracturas. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (4, 24-27).
Vértigo posicional paroxístico benigno	En población general, la escasa evidencia no permite establecer conclusiones, sin embargo, el estudio apunta a la no existencia de una relación entre los valores bajos de 25(OH)D y el vértigo posicional paroxístico benigno. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (28).
Artritis reumatoide	La evidencia apunta que, en población general sana, existe una relación inversa entre los valores bajos de VitD el aumento de prevalencia de artritis reumatoide. (Calidad de la evidencia BAJA) (29).
Mortalidad por cualquier causa	Se ha observado relación entre valores bajos de VitD y mayor mortalidad en adultos de población general. No se pueden establecer relaciones causales por el tipo de estudios. Sería necesario realizar ECAs diseñados específicamente para este fin, y con muestra suficiente, para establecer relaciones causales entre los valores de 25(OH)D3 en sangre, el efecto del tratamiento de la hipovitaminosis si existiera, y la mortalidad. En general, en la mayor parte de los estudios se indican niveles medios de VitD en la población, esto nos puede estimar, de una forma indirecta, la prevalencia del déficit de VitD, parámetro que puede alterar la aparición de lo que queremos valorar. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (4, 30-37).

Sistema circulatorio	En población general, los estudios disponibles analizados no permiten establecer una relación entre los valores de VitD y la incidencia de enfermedad tromboembólica. (Calidad de la evidencia BAJA) (38, 39).
Riesgo de deterioro cognitivo	En población general, los resultados de los estudios presentan diferencias entre ellos. Estudios que muestran asociación entre los valores bajos de 25(OH)D y aumento de riesgo de déficit cognitivo, y estudios que no encuentran ninguna asociación. (Calidad de la evidencia BAJA) (4, 40-43).
Enfermedades oculares	En población general, no se puede establecer una asociación causal entre el bajo nivel de 25(OH)D y la oclusión de la vena central de la retina (OVRC) ni con el glaucoma primario de ángulo abierto. Por otro lado, las concentraciones de 25(OH)D por debajo de 50 nmol/L se podrían asociar con la degeneración macular tardía asociada a la edad. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (44-46).
Enfermedad renal	Al margen de la asociación entre valores de vitamina D, hiperparatiroidismo y proteinuria, en población general, la evidencia de que el déficit de vitamina D contribuya significativamente al desarrollo de enfermedad renal es escasa para establecer conclusiones. No obstante, esta apunta a la existencia de una relación inversa entre niveles de vitamina D y enfermedad renal. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (47, 48).
Riesgo de depresión	En población general, los estudios muestran diferentes resultados que no permiten establecer una conclusión general sobre el problema. (Calidad de la evidencia BAJA) (4, 49).
Tuberculosis	La VitD tiene efectos importantes en las células del sistema inmune. Los macrófagos y los linfocitos T y B expresan el receptor de la VitD. En población general, hay pocos estudios sobre valores plasmáticos de VitD y la posible asociación a tuberculosis. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (50).
Dismenorrea	En mujeres sanas, aunque la evidencia es escasa y no permite establecer conclusiones, esta apunta a la existencia de una relación inversa entre los valores bajos de VitD y la dismenorrea primaria. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (51).
Riesgo de alergias	En población general, no se puede establecer una asociación causal entre el nivel 25(OH)D y la rinitis alérgica. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (52).
Enfermedad de Crohn	La revisión sistemática concluye que los resultados sugieren una asociación entre los valores bajos de VitD y la enfermedad de Crohn. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la alimentación de sujetos con enfermedad de Crohn es deficiente, restrictiva y selectiva lo que no permite establecer una relación causal. (Calidad de la evidencia MODERADA) (53).
Fragilidad en el adulto mayor	En población general sana, los estudios observacionales sugieren una asociación entre estatus deficiente de VitD y la debilidad muscular en personas mayores. (Calidad de la evidencia BAJA) (54).

Pregunta 2: ¿Cuál es la efectividad de la vitamina D, en variables duras/ finales, incluyendo enfermedades cardiovasculares, obesidad, cáncer, sistema inmunitario, fractura osteoporótica, insuficiencia renal y/o la calcificación de los tejidos blandos?

Para esta pregunta la *Task Force* (4) incluía ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que examinaban la efectividad de la VitD en resultados de salud. La actualización del documento de la *Task Force* (4) para esta pregunta identificó 1739 referencias, de las cuales se incluyeron 66 (55 ECAs y 11 RS).

La evidencia encontrada sobre los suplementos de VitD en población general asintomática tanto con déficit o nivel bajo de VitD como sin déficit de VitD, no muestra beneficios de la suplementación en la incidencia del cáncer, enfermedades cardiovasculares, riesgo de fracturas, alivio del dolor, riesgo de infecciones o procesos inflamatorios, entre otras.

La revisión también aportó resultados contradictorios o insuficientes sobre el beneficio de la suplementación en la deficiencia de VitD asintomática en otros resultados de salud como la función pulmonar, la función cognitiva o la función tiroidea.

A continuación, se muestran el resumen elaborado por el grupo de trabajo en base a la evidencia encontrada en la relación de la VitD con distintas patologías.

Riesgo de cáncer	En población general, los estudios, de forma general, no mostraron que exista una menor incidencia de cáncer al administrar suplementos de VitD. (Calidad de la evidencia ALTA) (4, 55-58).
Enfermedad cardiovascular	En población general, los resultados obtenidos en los estudios no avalan la indicación de tratamiento con VitD para modificar la incidencia de enfermedades cardiovasculares en población general. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (4, 58-69).
Fracturas y caídas	Las publicaciones revelaron que los suplementos de VitD no muestran una reducción significativa en el riesgo de caídas o fracturas en la población general adulta. (Calidad de la evidencia ALTA) (4, 70-73). Evidencia Complementaria: • <i>Metabolismo óseo</i> (variable subrogada) Con los datos actuales los suplementos de VitD en mujeres mayores de 50 años no modifican los marcadores de remodelado óseo. (Calidad de la evidencia MODERADA) (4, 74-77).

Fuerza y función muscular	Existe una gran heterogeneidad en los estudios. Aunque la evidencia es mixta, en general, sugiere una falta de efecto de la suplementación de VitD sobre la función y fuerza muscular, tanto en sujetos con déficit de VitD como sin él. El mayor número de estudios se han realizado en mujeres postmenopáusicas. (Calidad de la evidencia BAJA) (4, 78-85).
Mortalidad	No hay evidencias que sostengan que la administración de VitD disminuya la mortalidad en la población general. (Calidad de la evidencia MODERADA) (4, 86).
Dolor	Hasta el momento no existe un beneficio claro sobre la suplementación de VitD en el dolor crónico en adultos. (Calidad de la evidencia ALTA) (87, 88).
Infecciones	Las últimas publicaciones de mayor calidad muestran que no existe evidencia suficiente para respaldar la administración de VitD para reducción en el riesgo de infecciones del tracto superior en población general. (Calidad de la evidencia MODERADA) (89-94).
Procesos inflamatorios	En población general sana, los estudios muestran que los suplementos de VitD no modifican los valores de biomarcadores inflamatorios. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (95-98).
Niveles de testosterona en varones y en el antígeno prostático específico	El pequeño número de ECAs localizados no ha demostrado un efecto de los suplementos de VitD sobre la concentración de testosterona o el nivel de PSA en varones. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (82, 99, 100).
Tromboembolismo venoso	El ECA localizado no encuentra un efecto de los suplementos de VitD sobre la reducción de tromboembolismo venoso en mujeres postmenopáusicas. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (101).
Función pulmonar	Hasta el momento, en población general sana, no existe evidencia suficiente para extraer conclusiones. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (67, 102).
Función renal	Hasta el momento, no existe evidencia suficiente para extraer conclusiones. Al margen de su relación con el metabolismo mineral, los resultados muestran en general que no existe relación entre el suplemento de VitD y la función renal en población general sana. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (103-105).
Función cognitiva	En población general sana, los estudios muestran resultados mixtos. Hasta el momento con el bajo número de estudios y el pequeño seguimiento no se puede realizar una conclusión general. (Calidad de la evidencia MUY BAJA) (106-108).
Función tiroidea	No existe evidencia suficiente para extraer conclusiones. Calidad de la evidencia MUY BAJA) (109).
Diabetes tipo 2	En población general, los resultados son mixtos. Con los estudios disponibles no se puede realizar una conclusión general. (Calidad de la evidencia MODERADA) (4, 110-120).
Calidad de vida	En población general sana, no existen datos suficientes para establecer la relación entre los suplementos de VitD y la mejora en la calidad de vida. Los estudios se restringen a mujeres postmenopáusicas. (Calidad de la evidencia BAJA) (121, 122).

Recomendaciones

A partir de la evidencia revisada, el grupo de trabajo ha emitido las siguientes recomendaciones relativas al uso adecuado de la determinación de niveles de VitD y a la indicación de suplementación en población general sana.

Pregunta 1: Sobre cuantificación de VitD en población general sana

- En adultos sanos asintomáticos y sin factores de riesgo para el déficit de VitD no es necesaria la determinación de valores de VitD. A efectos de esta recomendación, se consideran tanto los factores de riesgo extrínsecos (por ejemplo, ingesta inadecuada o hiperpigmentación cutánea); como intrínsecos (por ejemplo, la edad avanzada o la malabsorción: gastrectomía, enfermedades intestinales o cirrosis biliar primaria).

Pregunta 2: Sobre suplementación con VitD en población general sana

- En adultos sanos asintomáticos la suplementación farmacológica, hasta el momento, no ha demostrado beneficios, independientemente de los niveles de VitD.
- Podría considerarse la suplementación en población institucionalizada mayor de 70 años, sin necesidad de determinación.

Indicadores

Por parte del grupo elaborador se han propuesto tres indicadores, uno de estructura y dos de procesos. EL indicador de estructura trata de conocer qué número de laboratorios presentan protocolos actualizados para la petición de determinación de VitD. Los indicadores de proceso tratan por un lado de determinar el número de determinaciones solicitadas de VitD y por el otro el gasto farmacéutico en suplementos con VitD en población general sana.

Abstract

Background

In recent years, in high-income countries, vitamin D screenings and supplementation have increased exponentially. This has been motivated by the assumption that suboptimal vitamin D (VitD) levels are associated to various adverse health outcomes. However, important uncertainties exist regarding the benefits of screening for suboptimal VitD values and supplementation in the general population.

Introduction

VitD is an essential nutrient necessary for bone homeostasis. There are two forms of VitD: Cholecalciferol (VitD3) and Ergocalciferol (VitD2). The first (VitD3) is mainly generated in the skin after exposure to the sun, from which almost 90 % is obtained (1); remaining VitD3 is obtained from food sources. The second (VitD2) is obtained only through diet and/or food supplements (1, 2). Once in the body, VitD must undergo two hydroxylations to obtain a biologically active form. The absorption capacity of the skin is modified over the years and the use of VitD contained in food depends on the absorption capacity of the individual, which is altered by various pathologies (3).

There is a general consensus that the inactive form, 25(OH)D, should be measured in blood as a marker of the VitD levels in the body (2, 4). For quantification there are different methods such as chromatographic methods like HPL and LCMS-MS or immunochemical methods like radioimmunoassay, enzyme immunoassay or chemoimmunoassay. Of these, LCMS-MS (calibrated against SMR 2972) is considered the gold standard technique for the quantification of 25(OH)D (3, 5).

However, to date, there is no consensus among scientific societies and health professionals on optimal VitD values. The use of different cut-off values are concerning because they can lead to very different percentages of people been considered to have low VitD levels and being supplemented with VitD. Using threshold values of 25(OH)D greater than 30 ng/ml, more than 88 % of the population would be valued to have low levels of VitD; however, when the threshold applied is 20 ng/ml, this number decreases to 37 %, and to 7 % for values lower than 10 ng/ml. When analysed by age

group, between 80-100 % of people over 65 years of age have 25(OH)D values below 20 ng/ml. These worldwide values can be extrapolated to Spain (2, 6, 7).

In the general population and especially in the elderly, the most frequent cause of suboptimal VitD levels is a sedentary lifestyle and institutionalisation, which lead to a lack of sun exposure. Other determining factors are the season of the year in which the assessment is made, the latitude where one lives, climatic factors such as cloudiness, the use of sunscreens or skin pigmentation, and diseases that cause malabsorption or the consumption of certain medicines (8-11).

Aim

To develop guidelines for the appropriate use of serum VitD quantification and supplementation in the general healthy adult population.

Methods

A systematic review (SR) of the existing scientific literature was carried out and the results of the review were analysed by a multidisciplinary group of experts. This expert working group was composed by clinical professionals from different specialties relevant to the topic, including rheumatology, nephrology, family medicine, primary care pharmacy, clinical analysis laboratory, internal medicine, endocrinology, rehabilitation and oncology from different health centres. This expert group was responsible for formulating and prioritizing the research questions approached in the guideline.

Data sources. The literature search was conducted in a stepwise manner. The first phase focused on the search for clinical practice guidelines (CPG) and SR, published up to May 2018. We searched specific databases such as the National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network (GIN), TRIPDatabase, Cochrane Library and general databases such as PubMed and Embase, among others. Key words included were: vitamin D deficiency, adult*, general population, screening, 25-hydroxyvitamin, etc. The second phase consisted of a specific search for each of the research questions, which was carried out in general databases (Cochrane Library, CRD Databases, Medline and Embase) using specific keywords for each of the questions. This search covered the period up to 2019.

Selection of key research questions. After a critical reading of CPG and SR, the group prioritised two of the 10 questions initially formulated, to answer in this document.

- Question 1: What is the association between serum 25(OH)D levels and health outcomes including mortality, cancer, fractures, falls, cardiovascular disease, diabetes, depression, cognitive functioning, functional status, etc.?
- Question 2: What is the effectiveness of vitamin D on hard/end variables including cardiovascular disease, obesity, cancer, immune system, osteoporotic fracture, renal failure and/or soft tissue calcification?

The analysis and selection of studies was performed by at least two independent reviewers. Risk of bias assessment of the studies was performed using different instruments: AGREE-II (for CPGs), AMSTAR-2 (for SRs), the Cochrane Collaboration tool (for RCTs) and ROBINS-1 (studies of non-randomised interventions). The quality of the evidence was assessed using the GRADE (Grade of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) methodology.

The multidisciplinary expert group analysed the results of the review and achieved consensus recommendations through face-to-face and online discussions. To reach consensus on the definition of optimal serum total 25(OH)D levels or deficiency, a modified Delphi was conducted including two rounds of remote voting and a roundtable meeting.

In addition, the group developed evaluation indicators that were also established consensus. The draft document underwent an external review by experts proposed by the main scientific societies.

Results of the review of the scientific literature

The general search for reviews and guidelines identified a SR published in 2014 by the Task Force (4), which was adopted to answer the two questions as a starting point.

Question 1: What is the association between serum levels of 25(OH)D and health outcomes including mortality, cancer, fractures, falls, cardiovascular disease, diabetes, depression, cognitive functioning, functional status, etc.?

The Task Force (4) included prospective cohort, nested case-control or systematic review studies examining the association between 25(OH)D values and health outcomes. The update of this paper for question 1 identified 862 references, of which 40 were included, plus 3 from the manual search.

The studies located were of medium/low quality, as they were all case-control or cohort studies with a high risk of bias. Some SR were also located, but they only included case-control or cohort studies, also with a high level of bias. This type of design is not suitable for establishing a causal relationship between the level of VitD and the pathology found.

In general, the evidence found shows no association between low serum 25(OH)D values and risk of adverse health outcomes in the general population, including cardiovascular diseases, cancer in different locations (prostate, breast, ovarian, pancreatic, others), benign paroxysmal positional vertigo, circulatory system diseases, eye diseases (central retinal vein occlusion, primary open angle glaucoma or late age-related macular degeneration, etc.) and other diseases (e.g., central retinal vein occlusion, primary open angle glaucoma or late age-related macular degeneration, etc.) or allergies, among others. In other pathologies, it has not been possible to establish a clear conclusion due to the contradictory results of the studies or their methodological limitations, and causal relationships cannot be established, such as in falls, cognitive impairment, depression, or dysmenorrhoea, among others.

The following is a summary of the evidence-based working group's findings on the relationship between VitD and various risks.

Cardiovascular diseases	The results of the studies included in the initial review were inconsistent regarding the risk in the general population. Subsequent publications present similar findings, showing no significant association between low 25(OH)D values and cardiovascular risks. (VERY LOW quality of evidence) (4, 12-14).
Stroke	Both baseline and subsequent studies suggested that low 25(OH)D values are associated with an increased risk of stroke in general population. (VERY LOW quality of evidence) (4, 15).
Prostate cancer	No association between VitD values and prostate cancer has been found at the present time in the general population (VERY LOW quality of evidence) (4, 16).

Colorectal cancer	Although the evidence is scarce and does not allow for conclusions to be drawn, it points to an inverse relationship between VitD values and the presence of colorectal cancer in the general population. (VERY LOW quality of evidence) (4, 17).
Breast cancer	In the general population, no association has been found between VitD values and breast cancer at the present time. (VERY LOW quality of evidence.) (4, 18, 19).
Ovarian cancer	In adult women, no association has been found between VitD values and ovarian cancer at the present time. (LOW quality of evidence) (4, 20).
Pancreatic cancer	In the general population, no association has been found between VitD values and pancreatic cancer at the present time. (LOW quality of evidence) (4).
Any type of cancer	Although the evidence is scarce and does not allow conclusions to be drawn regarding the general population, it points to the existence of an inverse relationship between VitD values and the presence of non-melanoma skin cancer. (VERY LOW quality of evidence) (4, 21, 22).
Risk of falls	In the general population, results between the studies are inconsistent, and no conclusion can be drawn about the potential risk of low VitD values and increased falls. (VERY LOW quality of evidence.) (4, 23, 24).
Risk of fractures	In the general population, it is not possible to generalise about the optimum level of 25(OH)D needed to protect the skeleton and reduce the risk of fractures given the different results attending to the 25 (OH) thresholds used in included studies. (VERY LOW quality of evidence) (4, 24-27).
Benign paroxysmal positional vertigo	Although the evidence is scarce and does not allow for conclusions to be drawn regarding the risk in the general population, it points to the non-existence of a relationship between low 25(OH)D values and benign paroxysmal positional vertigo. (VERY LOW quality of evidence) (28).
Rheumatoid arthritis	The evidence suggests that, in a healthy general population, there is an inverse relationship between low VitD values and increased prevalence of rheumatoid arthritis. (LOW quality of Evidence) (29).
All-cause mortality	A relationship has been observed between low VitD values and increased mortality in adults in the general population. Causal relationships cannot be established because of the low quality of the evidence. RCTs specifically designed for this purpose, and with a sufficient sample size, would be necessary to establish causal relationships between blood 25(OH)D3 values, the effect of treatment of hypovitaminosis, if any, and mortality. In general, most studies indicate average VitD levels in the population, which can indirectly estimate the prevalence of VitD deficiency, a parameter that may alter the occurrence of what we want to assess (VERY LOW quality of evidence) (4, 30-37).
Circulatory system	In the general population, the available studies reviewed do not allow for establishing a relationship between VitD values and the incidence of thromboembolic disease. (LOW quality of evidence) (38, 39).
Risk of cognitive impairment	In the general population, results are inconsistent. Studies showing an association between low 25(OH)D values and increased risk of cognitive deficits, and studies finding no association have been found. (LOW quality of evidence) (4, 40-43).

Eye diseases	In the general population, a causal association cannot be established between low 25(OH)D and central retinal vein occlusion (CRVO) and primary open-angle glaucoma. Furthermore, 25(OH)D concentrations below 50 nmol/L could be associated with late age-related macular degeneration. (VERY LOW Quality of Evidence) (44-46).
Kidney disease	Apart from the association between vitamin D levels, hyperparathyroidism and proteinuria in the general population, the evidence that vitamin D deficiency contributes significantly to the development of kidney disease is too weak to draw any conclusions. However, it does point to the existence of an inverse relationship between vitamin D levels and kidney disease. (VERY LOW quality of evidence) (47, 48).
Risk of depression	Studies in general population show different results, making it impossible to arrive at a general conclusion on the problem. (LOW quality of evidence) (4, 49).
Tuberculosis	VitD is noted to have important effects on cells of the immune system. Macrophages, T and B lymphocytes express the VitD receptor. In the general population, there are few studies on plasma VitD values and the possible association with tuberculosis. (VERY LOW quality of evidence) (50).
Dysmenorrhoea	In healthy women, although the evidence is scarce and does not allow conclusions to be drawn, it points to the existence of an inverse relationship between low VitD values and primary dysmenorrhoea (VERY LOW quality of evidence) (51).
Risk of allergies	In the general population, a causal association between 25(OH)D level and allergic rhinitis cannot be established. (VERY LOW quality of evidence) (52).
Crohn's disease	The systematic review concludes that the results suggest an association between low VitD values and Crohn's disease. However, it must be taken into account that the diet of subjects with Crohn's disease is deficient, restrictive and selective, which does not allow a causal relationship to be established. (MODERATE quality of evidence) (53).
Frailty in the elderly	In the general healthy population, observational studies suggest an association between deficient VitD status and muscle weakness in older people. (LOW quality of evidence) (54).

Question 2: What is the effectiveness of vitamin D on hard/end variables including cardiovascular disease, obesity, cancer, immune system, osteoporotic fracture, renal failure and/or soft tissue calcification?

For this question the Task Force (4) included randomised clinical trials (RCTs) examining the effectiveness of VitD on health outcomes. The Task Force (4) document update for this question identified 1739 references, of which 66 (55 RCTs and 11 SRs) were included).

The evidence found on VitD supplementation in the general asymptomatic population, both VitD deficient or low VitD deficient and non VitD deficient, shows no benefit of supplementation on cancer

incidence, cardiovascular disease, fracture risk, pain relief, risk of infections or inflammatory processes, among others.

The review also provided conflicting or insufficient results on the benefit of supplementation in asymptomatic VitD deficiency on other health outcomes such as lung function, cognitive function or thyroid function.

The following is a summary drawn up by the working group based on the evidence found on the relationship between VitD and different pathologies.

Risk of cancer	In the general population, the studies generally did not show a lower incidence of cancer with VitD supplementation. (HIGH quality of evidence) (4, 55-58).
Cardiovascular disease	In the general population, the results obtained in the studies do not support the indication of treatment with VitD to modify the incidence of cardiovascular disease in the general population. (VERY LOW quality of evidence) (4, 58-69).
Fractures and falls	The literature found that VitD supplementation does not show a significant reduction in the risk of falls or fractures in the general adult population. (HIGH quality of evidence) (4, 70-73). Complementary evidence: Bone mineral density (surrogate variable): Based on current data, VitD supplementation in women over 50 years of age does not modify bone remodelling markers. (MODERATE quality of evidence) (4, 74-77).
Strength and muscle function	The studies vary significantly. Although the evidence is mixed, in general, it suggests a lack of effect of VitD supplementation on muscle function and strength in both VitD-deficient and non-VitD-deficient subjects. The largest number of studies have been conducted with postmenopausal women. (LOW quality of evidence) (4, 78-85).
Mortality	There is no evidence to support that VitD administration decreases mortality in the general population. (MODERATE quality of evidence) (4, 86).
Pain	So far there is no clear benefit of VitD supplementation in chronic pain in adults. (HIGH quality of evidence) (87, 88).
Infections	The latest and highest quality publications show that there is insufficient evidence to support the administration of VitD for reduction in the risk of upper tract infections in the general population. (MODERATE quality of evidence) (89-94).
Inflammatory processes	In a healthy general population, studies show that VitD supplementation does not change inflammatory biomarker values. (VERY LOW quality of evidence) (95-98).

Male testosterone levels and prostate specific antigen (PSA) levels	The small number of localised RCTs have not demonstrated an effect of VitD supplementation on testosterone concentration or PSA level in men. (VERY LOW quality of evidence) (82, 99, 100).
Venous thromboembolism	Localised RCT finds no effect of VitD supplementation on the reduction of venous thromboembolism in postmenopausal women. (VERY LOW quality of evidence) (101).
Pulmonary function	So far, in a healthy general population, there is insufficient evidence to draw any conclusions. (VERY LOW quality of evidence.) (67, 102).
Kidney function	So far, there is insufficient evidence to draw conclusions. Apart from its relationship with mineral metabolism, the results show in general that there is no relationship between VitD supplementation and kidney function in a healthy general population. (VERY LOW quality of evidence) (103-105).
Cognitive function	In the general healthy population, studies show mixed results. So far, due to the low number of studies and the small follow-up, no general conclusion can be drawn. (VERY LOW quality of evidence) (106-108).
Thyroid function	There is insufficient evidence to draw conclusions. (VERY LOW quality of evidence) (109).
Type 2 diabetes	In the general population, the results are mixed. No overall conclusion can be drawn from the available studies. (MODERATE quality of evidence) (4, 110-120).
Quality of life	In the general healthy population, there are insufficient data to establish the relationship between VitD supplementation and improved quality of life. Studies are restricted to postmenopausal women (LOW quality of evidence) (121, 122).

Recommendations

Based on the evidence reviewed, the working group has issued the following recommendations regarding the appropriate use of VitD level determination and indication for supplementation in a healthy general population.

Question 1: On VitD quantification in a healthy general population

- In asymptomatic healthy adults without risk factors for VitD deficiency, determination of VitD values is not necessary. For the purpose of this recommendation, both extrinsic risk factors (e.g. inadequate intake or skin hyperpigmentation) and intrinsic risk factors (e.g. advanced age or malabsorption: gastrectomy, intestinal diseases or primary biliary cirrhosis) are considered.

Question 2: On VitD supplementation in a healthy general population

- In asymptomatic healthy adults, pharmacological supplementation has so far shown no benefit, irrespective of VitD levels.
- Supplementation could be considered in the institutionalised population over 70 years of age, without the need for determination.

Indicators

Three indicators have been proposed by the development group, one structure and two process indicators. The structure indicator aims to determine the number of laboratories with updated protocols for VitD determination requests. The process indicators aim, on the one hand, to determine the number of VitD determinations requested and, on the other hand, the pharmaceutical expenditure on VitD supplements in the general healthy population.

Siglas y acrónimos

ACROBAT-NRSI: *A Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies of Interventions*

AHRQ: *Agency for Healthcare Research and Quality*

AMSTAR: *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*

CCAA: Comunidades Autónomas

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad

ECAs: Ensayos Clínicos Aleatorios

EE. UU.: Estados Unidos

GPC: Guía de práctica clínica

GRADE: *Grade of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*

GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto

IARC: *International Agency for Research on Cancer*

IMC: Índice de masa corporal

IHE: *Institute of Health Economics*

IOM: *Institute of Medicine*

IOF: *International Osteoporosis Foundation*

MeSH: *Medical Subject Headings*

OPBE: Otros productos basados en la evidencia

PICO: *Patient, Intervention, Comparator, Outcome*

PTH: Hormona paratiroidea

RS: Revisión sistemática

ROBINS I: *Risk of bias tools*

SEIOMM: Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral

SNS: Sistema Nacional de Salud

TVP: Tromboembolismo venoso o pulmonar

USPSTF: *US Preventive Service Task Force*

Glosario de términos

1 α -hidroxicolecalciferol: análogo sintético de 1,25-dihidroxitamina D.

1,25-dihidroxitamina D (1,25 (OH) 2 D): principal metabolito activo de la vitamina D en el cuerpo. Se produce en el riñón a partir de 25-hidroxitamina D.

25-hidroxitamina D (25(OH)D): metabolito de la vitamina D producido en el hígado a partir de la vitamina D. Circula en la sangre y es un marcador de exposición a la vitamina D, lo que refleja el suministro de vitamina D de la síntesis cutánea y la dieta.

Alfacalcidol: otro nombre para 1 α -hidroxicolecalciferol.

Biomarcador: indicador bioquímico, fisiológico u otro que se mide objetivamente para evaluar los efectos de los procesos biológicos normales, el progreso de una enfermedad, condición o la respuesta a una intervención.

Calcidiol: otro nombre para 25-hidroxitamina D.

Calcifediol: otro nombre para 25-hidroxitamina D.

Calcitonina: una hormona peptídica, producida por la glándula tiroides, implicada en la regulación de la homeostasis del calcio.

Calcitriol: otro nombre para 1,25-dihidroxitamina D.

Colecalciferol: otro nombre para la vitamina D 3 .

Densidad mineral ósea (DMO): es una unidad esquelética (g/cm 3). Cuando se mide mediante técnicas de rayos X de energía simple o doble, representa la masa de mineral óseo medida dentro de un área escaneada (g/cm 2) y no es una medición de densidad real.

Ergocalciferol: otro nombre para la vitamina D 2 .

Factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23): es una proteína sintetizada en el osteocito que inhibe la reabsorción proximal de fósforo (P), promueve la disminución de los niveles de 1,25 (OH) 2 VitD 3 (calcitriol) al inhibir la α -1 hidroxilasa renal y bloquea la síntesis/liberación de paratohormona (PTH) intacta (PTH i) 2 .

Fenotipo: características físicas y/o bioquímicas observables de la expresión de un gen en un conjunto particular de condiciones ambientales.

Fortificación: adición de nutrientes a los alimentos durante el proceso de fabricación.

Genoma: secuencia completa de ADN de un organismo.

Genotipo: constitución genética de un individuo a diferencia de sus características expresadas.

Grupos de riesgo: grupos de población que tienen un riesgo más alto que la población general de tener niveles deficientes de vitamina D.

Heterogéneo: variado en contenido, compuesto de diferentes partes.

Hipercalciuria: calcio elevado en la orina. Definido como excreción urinaria de calcio > 250 mg/día en mujeres y 275-300 mg/día en hombres.

Hiperparatiroidismo: trastorno en el cual las glándulas paratiroides del cuello producen demasiada hormona paratiroidea (PTH).

Homeostasis: proceso por el cual los sistemas internos del cuerpo mantienen un equilibrio a pesar de las condiciones externas.

Homogéneo: formado por partes que son todas similares o que consisten en una sola sustancia.

Hormona paratiroidea (PTH): hormona secretada por las glándulas paratiroides. Participa en la regulación del homeostasis del calcio.

Índice de masa corporal (IMC): medición de la obesidad propuesta por la Organización Mundial de la Salud. Está correlacionado con el grado de adiposidad. Se obtiene dividiendo el peso (en kg) por la talla (en m²).

Linfocitos (B y T): las células T (linfocitos T) son responsables de la inmunidad celular interactuando con diferentes células del sistema inmunitario mediante la producción de citoquinas y otros mediadores. Los linfocitos B son los responsables de la inmunidad humoral mediada por anticuerpos.

Malabsorción: trastorno de la digestión causado por una inadecuada absorción de los nutrientes en el tracto gastrointestinal. Puede originar diarrea, gases, anemia y pérdida de peso.

Metabolitos: cualquier sustancia producida durante los diversos metabolismos (digestión u otros procesos químicos corporales). También se puede referir al producto que queda después de la descomposición (metabolismo) de un fármaco por parte del cuerpo.

Obesidad: acúmulo excesivo de grasa corporal que se define con un valor de índice de masa corporal o IMC (peso/talla²) mayor o igual a 30 kg/m². Es un factor de riesgo para enfermedades cardíacas, diabetes e hipertensión arterial.

Osteoide: porción orgánica sin mineralizar de la matriz ósea que se forma con anterioridad a la maduración del tejido óseo.

Osteomalacia: trastorno esquelético que se desarrolla como resultado de la deficiencia de vitamina D y los estados hipofosfatémicos. Causa dolor severo en los huesos y músculos y debilidad muscular. Causado por un deterioro en la fase de mineralización de la remodelación ósea, lo que resulta en una proporción más baja de mineral óseo a osteoide de lo normal. El daño renal o hepático, que interfiere con el metabolismo de la vitamina D, también puede causar osteomalacia.

Osteoporosis: trastorno esquelético progresivo caracterizado por una reducción de la resistencia ósea debido a la pérdida de masa ósea y al deterioro de la microarquitectura del hueso, donde la proporción de mineral óseo a osteoide es normal. Conduce a una mayor fragilidad ósea y riesgo de fractura.

Polimorfismo genético: variación natural en un gen, secuencia de ADN o cromosoma.

Radiación ultravioleta: es parte del espectro electromagnético emitido por el sol con longitudes de onda de alrededor de 100-400 nm. Las subregiones del espectro de la radiación ultravioleta se han definido de acuerdo con la transmisión en el tejido humano y los posibles efectos sobre la salud: UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm) y UVC (100-280 nm).

Valores dietéticos de referencia: los valores de referencia dietéticos reflejan la cantidad de energía y nutrientes que necesitan las personas sanas según su edad y género, y demandas asociadas con situaciones específicas.

Veganos: personas que siguen una dieta solo de productos vegetales, evitan alimentos, bebidas y artículos no alimentarios que contengan productos animales.

Vida media: tiempo requerido para que la concentración de una sustancia en el cuerpo disminuya a la mitad.

Vitamina D: en sentido estricto, la denominada vitamina D es una hormona con capacidad de regulación del equilibrio calcio-fósforo en el organismo, de la que hoy en día se conocen además otras acciones extraesqueléticas. Se obtiene tras una exposición a la radiación ultravioleta o en menor medida de los alimentos, especialmente en el pescado, la leche y los lácteos. La deficiencia de vitamina D puede provocar raquitismo en niños y osteomalacia en adultos, también se asocia con osteoporosis y el riesgo subsiguiente de fracturas (fragilidad ósea).

Vitamina D2: también conocida como ergocalciferol. Formado en hongos y levaduras por exposición a UVB del esteroide, ergosterol.

Vitamina D3: también conocida como colecalciferol. Sintetizado en la piel de los humanos a partir del 7-deshidrocolesterol por la acción de la radiación solar UVB.

Presentación

Las normas de buena práctica clínica son un conjunto de condiciones que debe cumplir el profesional para asegurar que está realizando una correcta asistencia sanitaria. Las guías de práctica clínica (GPC) y los productos basados en la evidencia (OPBE) pretenden ser una ayuda para alcanzar una adecuada práctica clínica, asegurar a los profesionales que están realizando una buena asistencia sanitaria, y ayudarlos en la toma de decisiones.

Uno de los principales papeles de la vitamina D en el organismo es aumentar la absorción de calcio y fósforo para mineralizar el esqueleto. El déficit de vitamina D puede traer consigo niveles de calcio en sangre bajos y provocar secundariamente niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH), ocasionando un recambio óseo acelerado que se puede traducir clínicamente en osteoporosis u osteomalacia, si se trata de un déficit de larga duración o gravedad. A día de hoy, faltan estudios específicos bien diseñados que confirmen su relevancia y la del tratamiento de su déficit a nivel clínico en acciones extraesqueléticas.

Para la elaboración de este OPBE se contó con la participación de un equipo multidisciplinar de profesionales que trabajan en diferentes sectores de la sanidad. Es un proyecto en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social junto con GuíaSalud para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

Justificación

Desde finales de los años 90, a partir del conocimiento de las acciones extraesqueléticas de la vitamina D, surge un creciente interés por determinar los posibles efectos adversos para la salud y la supervivencia, de tener un nivel insuficiente de dicha hormona y los efectos beneficiosos que la suplementación de ésta pudiera aportar.

La distinta interpretación de sus efectos beneficiosos y de los potenciales riesgos ha llevado a distintas recomendaciones por parte de las sociedades científicas, lo que generó una controversia sin una respuesta clara todavía. A día de hoy, no existe un consenso respecto a la indicación de a quién realizar la determinación de niveles séricos de vitamina D en población sana, sobre los puntos de corte que se deben utilizar para distinguir los estados de deficiencia y de normalidad de vitamina D, o como proceder en el manejo clínico de los pacientes con deficiencia.

Por otra parte, el cribado de vitamina D de forma indiscriminada, y su tratamiento con pautas no rigurosas en cuanto a dosis, frecuencia y duración, ha provocado, además de la aparición de efectos secundarios, una carga económica para el sistema sanitario cuya justificación, está sin determinar.

En 2016 la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio dentro del proyecto Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España coordinado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Guía Salud y la Sociedad Española de Medicina Interna recomendaron “no realizar cribado poblacional de déficit de vitamina D, mediante la concentración en suero de 25(OH)D (calcidiol)”. Países como Francia, limitaron, ya en 2013, las indicaciones de las mediciones de 25(OH)D, debido a que las determinaciones se habían multiplicado por diez en menos de diez años. Así, en Francia el reembolso de las mediciones séricas de 25(OH)D en suero se restringió a los casos de raquitismo/osteomalacia, adultos mayores con caídas recurrentes, control del trasplante renal en adultos y tratamiento quirúrgico de la obesidad en adultos.

El proyecto de OPBE surge a petición de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia a propuesta de la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t.

1 Alcance y objetivos

1.1 Alcance

Población diana

Población general sana, definida en este proyecto como personas mayores de 18 años, que no presentan síntomas de déficit de vitamina D y/o patologías susceptibles de déficit de vitamina D como el raquitismo o la osteomalacia.

Quedan excluidas las personas que padezcan enfermedades crónicas grave, mal controladas o con enfermedad terminal y las mujeres gestantes por tener necesidades terapéuticas y nutricionales diferentes.

Niveles asistenciales

Atención Primaria y de Atención Hospitalaria del Sistema Nacional de Salud.

Proceso asistencial

Este documento se centra en la determinación analítica de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y la prescripción de suplementación con vitamina D.

Profesionales a quienes va dirigido

Profesionales del SNS que prestan asistencia sanitaria y toman decisiones de práctica clínica, así como sociedades científicas y gestores sanitarios.

1.2 Objetivos

El objetivo general del proyecto es realizar un OPBE donde se establezcan las pautas de uso adecuado de la determinación sérica de la vitamina D y suplementación, en población general adulta sana, mediante la realización de una revisión sistemática de la literatura científica existente y el consenso de expertos.

2 Metodología

Para la realización de este OPBE, elaborado mediante revisión sistemática (RS) de la literatura y consenso de expertos, se siguió la metodología desarrollada por GuíaSalud para la elaboración de guías y protocolos, recogida en los manuales: “Manual Metodológico para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) en el Sistema Nacional de Salud” (123) y la “Guía Metodológica para la Elaboración de Protocolos Basados en la Evidencia” (124), ambos pueden ser consultados en la página Web de la Biblioteca de GPC del SNS, GuíaSalud.

En este apartado se describen las principales etapas del proceso de elaboración, que responden a la necesidad de que las recomendaciones que se recojan en él se basen en la mejor evidencia científica disponible.

2.1 Constitución del grupo de trabajo

Para la elaboración del OPBE, el primer paso fue formar los distintos grupos que colaboraron en la elaboración:

- Grupo coordinador: integrado por una médica de atención primaria como coordinadora clínica con formación y experiencia en el tema de estudio y una técnica de la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t como coordinadora metodóloga.

Sus funciones fueron: coordinar el proyecto y dar soporte al grupo de trabajo, establecer el alcance y objetivos del OPBE, formular las preguntas, establecer el grupo de expertos para el desarrollo del OPBE y coordinarlos, elaborar el cronograma, planificar las reuniones y supervisar los resultados de la revisión sistemática de la evidencia científica.

- Grupo elaborador: en él están representados todos los grupos relevantes para el tema a tratar, profesionales clínicos entre ellos analistas clínicos, reumatólogos, nefrólogos, médicos de familia, farmacéuticos de atención primaria, internistas, endocrinólogos, rehabilitadores y oncólogos de distintos centros sanitarios que abarcaran todo el territorio de la Comunidad Autónoma (CCAA) gallega y metodólogos y documentalistas pertenecientes a Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t.

Las funciones de este grupo, entre otras, fueron: revisar el alcance y objetivos del OPBE planteados por el grupo coordinador, realizar la revisión sistemática y elaborar el documento.

- Grupo de revisores externos: formado por expertos en el tema y en su mayoría propuestos por Sociedades Científicas implicadas en el tema a tratar.

Su función principal es revisar el borrador del documento final.

Todos los participantes cubrieron y firmaron una declaración de conflictos de intereses antes del inicio de la elaboración del OPBE (Anexo 1).

2.2 Formulario de preguntas clínicas y estrategia de respuesta

Una vez delimitado el alcance y objetivos del OPBE, el siguiente paso fue concretar un listado completo de preguntas clínicas que desarrollaran el tema que aborda el OPBE. Con este listado se consiguió un mapa de preguntas, cuyas respuestas constituyen el contenido del documento.

Se formularon 12 preguntas que fueron reorganizadas en 10, de las cuales el grupo elaborador priorizó 2 para su respuesta en este OPBE (Anexo 2). El resto de preguntas se incluyeron en el apartado de Líneas de investigación futuras (Apartado IX).

La metodología para contestar las preguntas está basada en tres puntos:

- En primer lugar, se realizó una búsqueda general de GPC y RS para responder a las preguntas clínicas. Se valoró la calidad de las mismas, realizándose una síntesis de la información y procediendo a seleccionar las de mayor nivel de evidencia, como se especifica en el punto 3.3.2 de este apartado.

Se adoptaron como válidas, aquellas recomendaciones o conclusiones de las GPC y RS, que contestaban la pregunta planteada y alcanzaban un nivel alto de evidencia, de forma que no planteaban dudas que pudieran ser invalidadas por nuevas referencias.

- En segundo lugar, cuando las GPC o RS solo contestaban parcialmente las preguntas clínicas planteadas y/o cuando la nueva

evidencia podría modificar las recomendaciones o conclusiones existentes se realizó una nueva búsqueda para actualizar la pregunta, teniendo como base de partida la fecha de búsqueda de las GPC o RS utilizadas en esa pregunta.

2.3 Búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia

2.3.1 Búsqueda

La búsqueda de literatura científica se llevó a cabo en dos tiempos, siguiendo el esquema anteriormente desarrollado para la estrategia de respuesta de las preguntas:

- Una primera búsqueda para localizar RS y GPCs sobre la medición de vitamina D en adultos. Esta búsqueda se realizó sin límite temporal hasta mayo 2018.

Una vez realizada la búsqueda, se procedió a la lectura de los resúmenes de los artículos recuperados, y se seleccionaron aquellos que podrían servir como punto de partida para la realización del OPBE.

Posteriormente, y definidas las preguntas a contestar en el documento, se realizó una búsqueda (2018) específica para cada una de las preguntas que no estaban contestadas con la evidencia encontrada en GPC o RS. Estas búsquedas tenían límite temporal en función de la documentación encontrada. En 2019 se realizó una actualización de esta búsqueda.

- Se realizó también una búsqueda general en Internet, y se revisaron páginas de diferentes organizaciones nacionales e internacionales y de sociedades científicas, etc. Por último, se procedió a la revisión de las referencias bibliográficas recogidas en los artículos incluidos.

Las estrategias de las búsquedas bibliográficas se recogen en el anexo 3 de este documento, y están disponibles en la página web de Avalia-t (ACIS) (<https://acis.sergas.es/>).

Una vez realizadas las búsquedas bibliográficas, se procedió a la lectura de los resúmenes de los artículos recuperados, y se seleccionaron aquellos que contestaban las preguntas formuladas en el OPBE.

La selección de los estudios a incluir se llevó a cabo por dos o más revisores de forma independiente según de la pregunta.

2.3.2 Evaluación

La evaluación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios seleccionados se realizó mediante el instrumento AGREE II para las GPC y la herramienta AMSTAR-2 en el caso de RS.

En la actualización de las preguntas se usó la herramienta de la Colaboración Cochrane para la evaluación de riesgo de sesgo de ECAs y la herramienta ROBINS-I para los estudios de intervenciones no aleatorios. Todos ellos recogidos en el anexo 4 y 5 (125).

El análisis se realizó de forma independiente por lo menos por dos evaluadores, que valoraron cada uno de los ítems de los instrumentos utilizados.

Se decidió elegir como guías base, aquellas que superasen al menos la puntuación de 40 % en el dominio de rigor en la elaboración y de 4 sobre 7 en la calidad global de la guía. Con respecto a las revisiones, todas aquellas que presentasen un valor de AMSTAR-2 de calidad alta.

Finalmente, la evaluación de la calidad de la evidencia se realizó siguiendo la metodología GRADE (*Grade of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) (126). Cuando no existía información que permitiera confirmar un nivel de evidencia sobre un aspecto determinado, o se tratara de aspectos organizativos o logísticos, la recomendación se estableció por consenso, basado en la experiencia del grupo de elaboración del OPBE.

2.3.3 Síntesis y recomendaciones

Para la extracción de los datos aportados en los artículos se empleó un formulario diseñado específicamente para tal fin. Dicha extracción, así como su posterior análisis, se llevó a cabo por, al menos, dos revisores de forma independiente.

La información se sintetizó en las correspondientes tablas guías donde se recogen la referencia, la recomendación de las GPC, la conclusión de las RS y los hallazgos de los distintos estudios, además del grado y nivel de evidencia en el que está basada/o (Anexos 4 y 5).

2.4 Identificación y desarrollo de indicadores de evaluación

La monitorización y/o auditoría se realizará mediante unos indicadores para registrar la adherencia o la implementación de las recomendaciones del OPBE, y así mejorar su uso.

Los indicadores identificados por el grupo elaborador fueron derivados de las actividades o procedimientos establecidos en el OPBE y están basados en la evidencia científica y en el consenso de expertos. Estos indicadores nos permiten saber si se están consiguiendo los objetivos previstos. Se han agrupado según la clasificación de Donabedian (127), en tres categorías estructurales, de procesos o de resultados.

2.5 Redacción del documento

Después de examinar la evidencia de cada una de las preguntas se realizó un borrador del documento que se envió al grupo de trabajo para su revisión, tanto de contenidos, como de estructura y referencias incluidas. El grupo elaborador aportó diferentes sugerencias que fueron incluidas en el borrador tras consensuarlas en una reunión.

Una vez el grupo elaborador ratificó el documento este se envió a revisión externa.

2.6 Revisión externa

Una vez finalizado el documento y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión externa por parte de expertos propuestos por las sociedades científicas implicadas en el tema.

Las aportaciones de los revisores externos fueron en primer lugar valoradas por el grupo coordinador y en caso de dudas planteadas al grupo elaborador donde se decidió sobre su inclusión en el documento.

3 Introducción a la vitamina D

3.1 Definición de vitamina D

El término de vitamina D (VitD) es usado para referirse a un grupo de compuestos liposolubles que están involucrados en el sistema endocrino que regula la homeostasis mineral, protege la integridad del esqueleto y modula el crecimiento y la diferenciación celular en una amplia variedad de tejidos, desempeñando, por tanto, un papel importante en el metabolismo del calcio, fósforo y hormonal, así como en funciones reguladoras celulares, y por todo ello es muy importante que sus valores sean óptimos (4, 128).

3.2 Fisiología de la vitamina D

Hay dos formas de VitD: colecalciferol o VitD3 y ergocalciferol o VitD2. La primera se forma principalmente en la piel después de la exposición al sol (radiación UV), aunque también se encuentra en algunos alimentos de origen animal o vegetal y la segunda, VitD2 se obtiene por la dieta, con la ingesta de alimentos de origen vegetal (1, 2).

Independientemente de la forma en la que el organismo obtiene la VitD, ésta debe sufrir dos hidroxilaciones para tener una forma biológicamente activa.

La primera, se lleva a cabo en el hígado, transformando el colecalciferol en 25-hidroxicolecalciferol (calcifediol o calcidiol), y la segunda, que le confiere realmente capacidad biológica activa, se lleva a cabo fundamentalmente a nivel renal, en el interior la célula epitelial del túbulo proximal, convirtiéndose en 1,25 dihidroxicolecalciferol (calcitriol) gracias a la acción de la enzima 1α -hidroxilasa. Para acceder al interior de esta célula, el 25(OH)D, unido a su proteína transportadora (DBP), debe ser filtrado en el glomérulo renal, y unirse a un receptor (denominado megalina) que permita este paso (129).

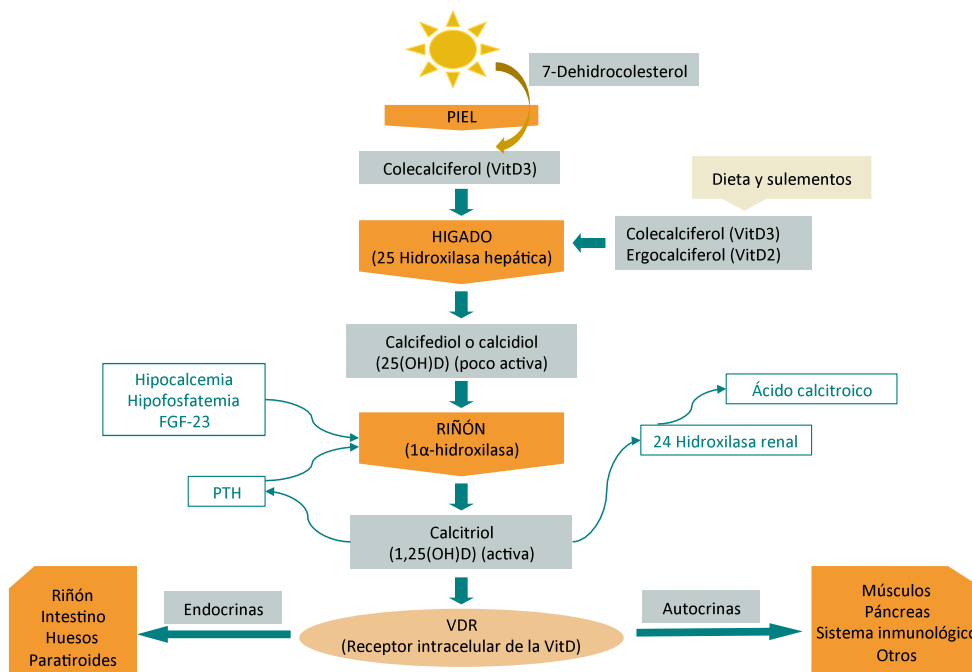
En los pacientes con insuficiencia renal, cuyo filtrado glomerular está disminuido, y en aquellos que presentan albuminuria, este proceso se encuentra limitado, en el primer caso, por la disminución de la cantidad de complejo 25(OH)D-DBP filtrado que puede acceder al receptor megalina, y en el segundo caso, porque este tiene también afinidad por la albúmina,

quedando ocupados por esta, los receptores necesarios para el acceso al interior de la célula para el complejo 25(OH)D-DBP.

La presencia de la enzima 1 α -hidroxilasa se ha encontrado en un gran número de tejidos, no sólo a nivel renal, lo que sugirió a los investigadores que sus funciones no estaban limitadas a su actuación endocrina a nivel musculoesquelético, y fue punto de partida para estudios posteriores sobre sus acciones extraesqueléticas y su interés en la salud en general.

En la siguiente figura (figura 1) podemos ver las vías de síntesis de la VitD.

Figura 1. Vías de síntesis de vitamina D



Fuente: elaboración propia

3.3 Fuentes de vitamina D

La VitD se obtiene de dos formas, la mayor parte (cerca del 90 %) se sintetiza en la piel por la acción de la radiación ultravioleta B (UVB) de la luz solar (1, 130), y en segundo lugar, a través de la dieta, por la toma de alimentos fortificados o ricos en VitD de forma natural (1, 2, 11).

La producción de VitD en la piel está condicionada no sólo por la incidencia de la radiación ultravioleta B (UVB), que varía según la latitud

en la que se viva, la estación del año, la hora y la duración del día, la capa de nubes, la contaminación, el contenido de melanina en la piel y la protección solar, sino también por la capacidad de los queratinocitos de la piel de convertir el 7-dehidrocolesterol en coledalciferol endógeno, capacidad que está alterada por los cambios de la epidermis producidos por la edad.

Muy pocos alimentos en la naturaleza contienen VitD. Los pescados grasos (salmón, atún y caballa) y aceites de hígado de pescado se encuentran entre las mejores fuentes. Pequeñas cantidades de coledalciferol y su metabolito 25(OH)D₃ se hallan en el hígado de vacuno, el queso y yemas de huevo. Algunos hongos proporcionan VitD₂ en cantidades variables, aunque esta forma es menos activa que coledalciferol de origen animal.

En la tabla 1 podemos ver la cantidad de VitD por 100 gr de alimento.

Tabla 1. Alimentos ricos en vitamina D

Alimento	UI de VitD: = 0.025 mcg coledalciferol = 1 mcg de VitD D = 40 UI VitD
Salmón asado o cocido	360 UI/100 g
Caballa cocida	345 UI/100 g
Sardinas enlatadas con aceite	500 UI/100 g
Atún enlatado en aceite	232 UI/100 g
Anguila cocida	200 UI/100 g
Huevo entero	20 UI
Hígado vaca cocido	15 UI/100 g
Aceite hígado bacalao	9067 UI/100 g
Gambas	152 UI/100 g
Yogur (entero, desnatado, semidesnatado)	89 UI/100 g

Fuente: Modificado de Base de datos española de composición de alimentos (131).

En los suplementos y alimentos enriquecidos, la VitD está disponible en dos formas, D₂ y D₃. En muchos países, alimentos como la leche, el yogurt, la margarina, las pastas, los cereales o la bollería y el pan están fortificados con VitD. En EE.UU. y Canadá la leche fortificada normalmente proporciona 100 UI por taza (132).

El aprovechamiento de la VitD contenida en los alimentos, depende de la capacidad de absorción del individuo. Así, en pacientes con enfermedades

intestinales o hepáticas que provoquen malabsorción, o que reciban tratamiento con fármacos que provoquen secuestro de sales biliares en el intestino (colestiramina), dicho aprovechamiento puede estar muy limitado. Problemas como la intolerancia a la lactosa pueden implicar una reducción del consumo de lácteos, y con ello, una reducción en la ingesta de VitD, al ser estos, los alimentos más comúnmente fortificados. Personas obesas por secuestro en tejido adiposo y la causa del déficit en las personas que toman fármacos que afectan al metabolismo de la VitD por ser grupos con riesgo de déficit de VitD.

Pero no solo problemas de salud modifican la absorción de la VitD, la capacidad de la piel para sintetizar VitD va reduciéndose con los años, así personas de 70 años pueden tener reducida la capacidad al 30 %. Otros factores que afectan a la producción cutánea de VitD son la cantidad de melanina en la piel, la latitud geográfica, hora del día y estación del año (3).

La Comisión Autonómica Central de Farmacia y Terapéutica de Galicia (133) publicó en 2018 una serie de recomendaciones para el uso de la VitD en la población general basada en la revisión de la literatura, donde concluía que la principal fuente de VitD es la síntesis cutánea tras una exposición solar de entre 10 y 15 minutos al día en brazos y piernas (suficiente sólo en los meses de verano) y consumo de alimentos ricos en VitD.

Se ha observado, que los niveles de VitD, si bien mejoran al final del verano en la población que se expone al sol, siguen estando por debajo de los niveles óptimos en un 2.7 % de los sujetos del estudio, considerando niveles óptimos ≥ 30 ng/ml de 25(OH)D en sangre venosa (134).

3.4 Niveles óptimos de vitamina D

Se pueden establecer tres criterios para definir la concentración óptima de 25(OH)D en el suero (135):

- Supresión máxima de la hormona paratiroidea (PTH): a medida que caen los valores de 25(OH)D la absorción intestinal de calcio disminuye, lo que conduce a un descenso de la concentración de calcio sérico. Esta reducción del calcio sérico es uno de los estímulos para el aumento de las concentraciones séricas de PTH que a su vez induce la conversión de 25(OH)D en 1,25-dihidroxiVitamina D y el mantenimiento de la absorción de calcio.

- La concentración de 25(OH)D estimada para suprimir la PTH varía. En algunos informes se agrupan en el rango de 27.5 a 30 ng/ml (67.5 a 75 nmol/L). Sin embargo, otros expertos apoyan la tesis de que la supresión de la PTH por 25(OH)D es continua a lo largo de un amplio rango de concentraciones de VitD y los valores superiores a 20 ng/ml (50 nmol/L) son adecuados para suprimir la PTH, asumiendo una función renal normal.
- Absorción intestinal de calcio adecuada: cuando la concentración de 25(OH)D se reducen, no hay suficiente sustrato para su conversión a 1,25 - dihidroxivitamina D, incluso con altas concentraciones de PTH, y la absorción intestinal de calcio disminuye. El nivel de 25(OH)D en el que ocurre esto se estima en aproximadamente 4.4 ng/ml (11 nmol/L). Por lo tanto, las concentraciones séricas de 25(OH)D por debajo de 4.4 ng/ml (11 nmol/L) se han asociado con una disminución de la eficiencia de absorción de calcio.
- Salud ósea: el riesgo de fracturas viene determinado por la densidad mineral ósea (DMO) y por alteraciones en la microarquitectura. La concentración óptima de 25(OH)D también se puede definir a través un criterio clínico, como el nivel óptimo para la prevención de fracturas. En algunos ensayos, la suplementación con VitD para alcanzar concentraciones de 25(OH)D de 28 a 40 ng/ml (70 a 99 nmol/L) redujo el riesgo de fractura.

Existe un consenso universal que defiende la medición en sangre de la forma inactiva, el 25(OH)D como marcador del nivel de VitD en el organismo (2, 4). Se llega a este consenso, debido a la mayor vida media, concentración y estabilidad de este metabolito inactivo en suero.

Los métodos para la cuantificación de 25(OH)D pueden ser cromatográficos como HPL y LCMS-MS o inmunoquímicos como radioinmunoensayo, enzimoimmunoensayo o quimioinmunoensayo (el más usado en los laboratorios clínicos). Existe buena correlación entre ambos métodos, siendo LCMS-MS (calibrada frente al SMR 2972) la técnica patrón de oro para la cuantificación de 25(OH)D. Los métodos inmunoquímicos miden la 25(OH)D total, mientras que los cromatográficos 25(OH)D₂ y 25(OH)D₃ por separado (3, 5).

Los valores de 25(OH)D a partir de los que se diagnostica y gradúa la deficiencia de VitD, han variado a lo largo de los años. En la actualidad, no existe un consenso general sobre las concentraciones óptimas, pero sí un convenio de mínimos, que indican la necesidad de obtener niveles séricos

de 25(OH)D superiores a 20 ng/ml (50 nmol/L) (136, 137), y que los valores menores de 10 ng/ml (25 nmol/L) deben tratar de evitarse en todas las edades (138).

La Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines establecieron en 2011 (1) la valoración de niveles de 25(OH)D séricos considerando valores suficientes de VitD mayores de 30 ng/ml (>75 nmol/L), valores insuficientes entre 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L) y niveles deficientes menores de 20 ng/ml (< 50 nmol/L).

Ese mismo año el *Institute Of Medicine* (IOM) define después de una revisión extensa y completa de la literatura y de una evaluación de los indicadores de salud (como: la salud ósea y esquelética, enfermedades crónicas extraesqueléticas, cáncer, enfermedad cardiovascular, diabetes, caídas o trastornos autoinmunes, etc.) que la salud ósea era el único factor que cumplía con los criterios para su uso como “indicador” ya que establecía causalidad. El comité sugirió que la concentración 25(OH)D igual a 16 ng/ml (40 nmol/L) satisfacen las necesidades de aproximadamente la mitad de la población y valores de 20 ng/ml (50 nmol/L) cubrirían los requerimientos del 97.5 % de la población general (139).

Por su parte, la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) establecía como cifra umbral óptima un valor de 30 ng/ml (4, 128).

La Comisión Autonómica Central de Farmacia y Terapéutica de Galicia (133), considera que valores séricos de 25(OH)D entre 30-50 ng/ml (75-125 nmol/L) son valores óptimos para asegurar los beneficios a nivel óseo y mantener un nivel de seguridad. Una reciente publicación de enero de 2019 en Reino Unido titulada *Guidelines on the diagnosis and management of vitamin D deficiency in children and adults* fijaba los valores de 25(OH)D para laboratorio en deficiencia < 12 ng/ml (30 nmol/L), insuficiencia 12-20 ng/ml (30-50 nmol/L y adecuada > 30 ng/ml (50 nmol/L) (140).

La recomendación realizada en el documento de consenso del 2017 de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición sugería mantener concentraciones séricas de 25(OH)D entre 30-50 ng/ml (75-125 nmol/L) para conseguir los beneficios de salud que aporta la VitD. Esta recomendación presentaba una fuerza de recomendación débil y un nivel de evidencia muy bajo (7).

3.5 Prevalencia y carga de la enfermedad

Según la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades), el déficit de VitD se encuadran dentro del capítulo IV de enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas, con los códigos E-55 (141).

La prevalencia de niveles óptimos de VitD varía según el modelo de definición de umbral que vimos en el apartado anterior. Así, con valores estrictos de 25(OH)D (> 30 ng/ml) más del 88 % de la población presentaría niveles bajos de VitD. Cuando aplicamos umbrales de 20 ng/ml, la cifra de la población con niveles bajos, disminuye al 37 % y al 7 % cuando nos referimos a valores menores de 10 ng/ml (7).

La SEIOMM en 2011 publicaba un trabajo titulado "Documento de posición sobre las necesidades y valores óptimos de VitD" (1), en el cual los autores se preguntaban si son adecuados los valores de VitD en la población española. Se tomaba como base óptima de niveles de VitD valores entre 30-75 ng/ml y déficit valores inferiores a 20 ng/ml. Con estas referencias consideraban que la mayoría de la población española no alcanzaba los niveles óptimos de VitD, presentando déficit un 30 % de jóvenes y un 87 % de ancianos institucionalizados y teniendo valores intermedios 50-70 % las edades intermedias (adultos y postmenopáusicas) y ancianos no institucionalizados.

La realidad es que la situación de hipovitaminosis D subclínica es muy prevalente en la población general. De hecho, los países mediterráneos privilegiados de sol, son los que muestran los niveles más bajos de calcidiol sérico de Europa por malinterpretar que las fuentes solares son suficientes (142).

Una revisión del 2013, encontraba a nivel mundial que el 88 % de las muestras analizadas presentaban valores séricos menores de 30 ng/ml (75 nmol/L), el 37 % menores de 20 ng/ml (50 nmol/L) y un 7 % menores de 10 ng/ml (25 nmol/L) (2). En España, estudios publicados de distintas regiones muestran valores similares (2, 6).

El documento de consenso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (7) realizado en 2017 por un grupo de expertos para realizar una serie de recomendaciones de VitD para la población general mostraba situaciones similares a las del resto del mundo, así individuos mayores de 65 años presentan valores de 25(OH)D por debajo del 20 ng/ml en el 80-100 % de la población y en menores de 56 años el porcentaje se sitúa en torno al 40 %.

3.6 Factores de riesgo

La causa más frecuente de niveles no óptimos de VitD, en gran parte de la población y especialmente en ancianos, es la falta de exposición al sol debido al estilo de vida sedentario y a la institucionalización. También es importante considerar otros factores como (8, 9):

- la estación del año, ya que se estima que los valores de 25(OH)D séricos descienden cerca de un 20 % en invierno,
- la latitud donde se vive, áreas por encima de 40° (hemisferio norte) presentan mayor déficit, dado que la exposición a la UV es más baja,
- factores climáticos, como la nubosidad o la contaminación que limita la síntesis de VitD
- el tanto por cien de la superficie corporal expuesta (ropa, vestimenta por motivos culturales ...),
- uso de protectores solares
- pigmentación de la piel, es uno de los factores importantes en el nivel de VitD en el organismo, ya que afecta al tiempo que es necesario exponerse al sol para alcanzar unos valores óptimos de VitD, en este caso la población de piel oscura necesita más tiempo solar para alcanzar los mismos valores de VitD que población de piel clara.

Otras causas de déficit de VitD son las enfermedades que provocan mala absorción (enfermedad celíaca...), la resección intestinal secundaria a enfermedad, o a cirugía bariátrica por obesidad (10, 11), y el consumo de fármacos (anticonvulsivantes, inmunosupresores, antirretrovirales...).

En la tabla 2 podemos ver los diferentes mecanismos patógenos y causas de carencia de VitD clasificados por mecanismo extrínseco o intrínseco.

Tabla 2: Factores de riesgo para niveles no óptimos de vitamina D

Extrínseca	Intrínsecas
• Pigmentación de la piel • Uso de protectores solares • Ingesta inadecuada • Escasa exposición a la luz solar: - Institucionalización o reclusión - Prendas/vestimentas de ocultación	• Edad avanzada (> 65 años) • Ancianos con historial de caídas o fracturas por fragilidad • Malabsorción: - Gastrectomía - Enfermedades intestinales - Cirrosis biliar primaria - Insuficiencia pancreática - Tratamiento con colestiramina - Colestasis crónica • Incremento del catabolismo de la VitD - Rifampicina, - Anticonvulsivantes, - Terapia antiretroviral - Dosis altas de glucocorticoides - Tuberculostáticos - Hiperparatiroidismo • Deficiencia de la 1α-hidroxilación renal - Insuficiencia renal crónica - Raquitismo dependiente de VitD tipo I - Hiperparatiroidismo • Pérdida renal de 25(OH)D • Síndrome nefrótico • Enfermedad ósea de Paget • Enfermedades granulomatosas crónicas • Deficiencia de 25-hidroxilación hepática • Raquitismo dependiente de VitD tipo II • Obesidad • Mujeres embarazadas y en lactancia • Etc.

Fuente: modificado de los estudios (7, 140).

3.7 Intervenciones y tratamiento

De forma general no se recomienda el cribado poblacional sobre el déficit de VitD. Hasta el momento, no hay evidencia de los beneficios del cribado universal del déficit de VitD en población general asintomática y sin factores de riesgo. Distintas publicaciones a nivel internacional y nacional coinciden en que solo debe realizarse la determinación de los valores de 25(OH)D en personas de alto riesgo (4, 133), como afectados por alteraciones del metabolismo óseo (osteoporosis, osteomalacia, raquitismo, etc.), obesos, sujetos con malabsorción, y antes de cirugía bariátrica entre otros.

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición recomienda la determinación de déficit de VitD exclusivamente en individuos con factores de riesgo de deficiencia de VitD. Esta es una recomendación fuerte con nivel de evidencia bajo, basada en la opinión de un grupo de expertos. A su vez se recomienda no realizar el cribado en población sin factores de riesgo, también recomendación fuerte con nivel de evidencia bajo (7).

La Sociedad Española de Medicina del laboratorio (SEQC) realiza una serie de recomendaciones para la valoración bioquímica del estatus de vitD en 2019 a través del posicionamiento de la Comisión de Hormonas de la SEQC. Este comité determinó tres recomendaciones (143):

- No se recomienda el cribado en población general adulta sin factores de riesgo de déficit de VitD.
- Está ampliamente aceptado que es recomendable medir la concentración de VitD en pacientes sintomáticos y pacientes con enfermedades crónicas que pueden afectar a la absorción y el metabolismo de la VitD y
- No existe acuerdo unánime respecto a la necesidad de medir la concentración de 25(OH)D en población con riesgo de presentar déficit de vitamina D, pero sin enfermedades crónicas que afectan a la absorción o metabolismo de la VitD.

La deficiencia de VitD se puede tratar con una mayor ingesta dietética (alimentos ricos en VitD o fortificados), una mayor exposición a la luz UV según la época del año y con tratamiento farmacológico.

Al igual que sucede para definir los umbrales de déficit de VitD, el tipo de intervención y tratamiento también están sujetos a controversia. Existen recomendaciones diferentes de distintos organismos y sociedades sobre el principio activo y la posología para normalizar los niveles de VitD.

Así, la IOM (139) sugería para alcanzar concentraciones mayores de 20 ng/ml en población sana dosis de hasta 600 UI/día para adultos entre 18 y 70 años y 800 IU/día para mayores de 70 años, sin embargo, la Sociedad de Endocrinología de EE.UU. consideraba que se debían alcanzar valores superiores a 30 ng/ml, para lo que era necesaria una ingesta de entre 1500-2000 UI/día (4, 128).

En España, la SEIOMM publicaba en 2011 que existen dudas sobre el tratamiento en monoterapia del calcio y la VitD; no así, cuando se administran conjuntamente que parecen tener cierta eficacia en la prevención de fracturas

no vertebrales. Esto es más claro en personas deficitarias de estos elementos, como lo ancianos institucionalizados. En pacientes con osteoporosis, hay consenso universal para que reciban calcio y VitD junto al tratamiento de la enfermedad. El aporte recomendado se sitúa entre 1000- 1200 mg/día de calcio y 800 UI/día de VitD. A su vez, también la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (7) sugería una ingesta diaria de 600 UI de VitD en menores de 70 años y de 800 UI para mayores de 70 años. La recomendación era débil y el nivel de evidencia bajo.

La Comisión Autonómica Central de Farmacia y Terapéutica de Galicia en 2018 (133), determinó, como la IOM que para el tratamiento del déficit de VitD la dosis necesaria dependía de la causa y la severidad, considerando adecuada una ingesta diaria de 600 UI en menores de 70 años y de 800 UI en mayores de 70 años en aquellos pacientes de los cuales se desconoce su nivel de 25(OH)D.

La guía reciente publicada en Reino Unido (140) recomienda que personas mayores de 65 años y aquellas que tienen poca o ninguna exposición al sol deben tomar un suplemento diario que contenga 400 UI (10 mcg) de VitD.

La dosis necesaria de VitD no solo depende de la causa sino también de la severidad del déficit, de la capacidad de absorción del individuo y de otros determinantes genéticos. Así, en sujetos obesos (por “secuestro” de la VitD en el tejido graso), con malabsorción o aquellos que reciben tratamiento con fármacos que puede interferir en la absorción y metabolismo de la VitD, pueden ser necesario administrar dosis 2 o 3 veces mayores que otra población general (128).

Existen además muchas y diferentes formas de presentación de la VitD (cápsulas, gotas, soluciones orales), distintas dosis que van desde 200 a 100 000 UI y distintos patrones o regímenes de administración, pudiendo ser diario, semanal o mensual. El régimen anual de toma única, está desaconsejado al haberse asociado con mayor número de caídas y fracturas en ancianos. Podemos encontrarla, además, asociada a otros medicamentos como calcio o bifosfonatos.

3.8 Efectos adversos del tratamiento con vitamina D

Los efectos adversos por suplementación son infrecuentes. Aun así, la toxicidad puede ser causada por un exceso de ingesta oral a través de suplementación. El principal efecto secundario de la sobredosificación

de VitD es la hipercalcemia, que puede producir desde anorexia, náuseas, vómitos, polidipsia, debilidad muscular, litiasis renal, arritmias cardíacas, cefalea, depresión, confusión y coma (8, 144).

La Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) publicó en marzo de 2019 una nota informativa sobre los casos graves de hipercalcemia por sobredosificación de VitD tanto en pacientes pediátricos como adultos (145). La AEMPS concreta que los casos notificados de hipercalcemia están relacionados con la sobredosificación con preparados de colecalciferol en niños y calcifediol en adultos y que en ambos casos están relacionados con errores en la prescripción, como en la dispensación o en la administración del medicamento. Por ello la AEMPS hace recomendaciones (ver tabla 3) tanto a nivel de médicos prescriptores como de farmacéuticos dispensadores.

Tabla 3. Recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios para la hipercalcemia

Médicos	Farmacéuticos
• Seleccionar la presentación del medicamento adecuada para cada situación • Asegurarse de que en la receta aparecen anotados con claridad tanto la presentación, como la dosis por toma y frecuencia de administración. Confirmar que se está administrando correctamente el producto en las visitas médicas sucesivas. • En adultos: explicar con claridad a los pacientes la pauta de administración del medicamento prescrito, haciendo especial hincapié en la frecuencia de administración del mismo, asegurándose de que el paciente la comprende. • Explicar los riesgos derivados de la sobredosis de VitD e instruir acerca de los síntomas que sugieran su existencia.	• Comprobar que la prescripción y la frecuencia de administración son adecuados para la situación, antes de la dispensación. • En el momento de la dispensación, revisar con los pacientes que conocen con exactitud la pauta posológica prescrita.

Fuente: modificado de (133).

3.9 Fármacos con vitamina D comercializados en España

En España no se dispone de VitD2 (ergocalciferol) por vía oral, por ello tanto para la prevención como para el tratamiento se usa la VitD3 (colecalciferol).

Los derivados hidroxilados en posición 25(OH)D (calcifediol) solo están autorizados para la indicación de tratamiento y no de prevención (128).

En nuestro país, existen distintas especialidades farmacéuticas que contienen VitD. Se presentan tanto como principio activo único o asociado a otros elementos como el calcio, el ácido alendrónico o distintas vitaminas y minerales. Pueden encontrarse en el mercado en diferentes presentaciones como cápsulas, gotas, soluciones, etc.

En el anexo 6 podemos ver los distintos fármacos comercializados en España que contiene VitD, en él se recogen tanto el nombre comercial, como el principio activo, la forma farmacéutica y la dosis (actualizado a junio 2020).

4 Revisión de la evidencia científica para las recomendaciones de uso adecuado de pruebas y suplementos de vitamina D en población general sana

Como se reflejó en el apartado de Alcance y objetivos, se ha definido como población general sana, aquella población mayor de 18 años con o sin factores de riesgo de déficit VitD, que no presenta síntomas ni patologías que pudieran manifestarse por su déficit. Además, este OPBE tampoco se ocupa de las personas con enfermedades crónicas graves o mal controladas, personas con enfermedad terminal o mujeres embarazadas, al necesitar todos ellos terapias nutricionales diferentes.

Antes de desarrollar las preguntas y dado que existe una gran controversia para establecer la concentración óptima de VitD, se desarrolló un consenso basado en la opinión de expertos del grupo de trabajo mediante un método Delphi modificado.

4.1 Delphi modificado. Concentración óptima de vitamina D en población sana

Para el desarrollo de las definiciones de consenso relacionadas con la concentración óptima de la VitD, se formó un panel con los doce profesionales multidisciplinares, que participaban en el grupo de trabajo del OPBE.

El proceso Delphi modificado incluyó dos rondas de votación remota y una reunión de mesa redonda donde se presentaron y discutieron los resultados. La pregunta planteada en el Delphi fue la siguiente: ¿Cuáles son los umbrales estándares de 25(OH)D para definir el nivel óptimo y déficit de VitD en población general adulta?

Para la primera ronda, el nivel de acuerdo con cada una de las cinco declaraciones se calificó en una escala Likert de cinco puntos: totalmente de acuerdo, de acuerdo, neutral, en desacuerdo y totalmente en desacuerdo (ordenado entre el 1 y el 5, siendo el 5 totalmente de acuerdo y el 1 totalmente en desacuerdo). En la primera ronda se analiza el coeficiente de variación

(CV %) y la mediana para obtener los ítems del segundo cuestionario. Solo se consideraron para la segunda ronda aquellas opciones que obtuvieron un valor de mediana ≥ 3 y a su vez un CV bajo (26-50 %) o muy bajo (≤ 25 %).

Los resultados en la primera ronda fueron los reflejados en la tabla siguiente (tabla 4).

Tabla 4. Resultados ronda 1 Delphi

	Opción 1	Opción 2	Opción 3	Opción 4	Opción 5
Óptima	≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/L)	≥ 20 ng/ml (≥ 50 nmol/L)	Entre 30-50 ng/ml (75-125 nmol/L)	> 20 ng/ml (> 50 nmol/L)	Entre 30-76 ng/ml (75-190 nmol/L)
Insuficiencia	Entre 20-29 ng/ml (50-74 nmol/L)		Entre 20-29 ng/ml (50-74 nmol/L)	Entre 12-20 ng/ml (30-50 nmol/L)	Entre 21-29 ng/ml (49-74 nmol/L)
Deficiencia	< 20 ng/ml (< 50 nmol/L)	< 20 ng/ml (< 50 nmol/L)	< 20 ng/ml (< 50 nmol/L)	≤ 12 ng/ml (≤ 30 nmol/L)	< 20 ng/ml (< 50 nmol/L)
Participante 1	3	2	5	1	4
Participante 2	5	2	3	1	4
Participante 3	4	3	5	1	2
Participantes 4	3	1	4	2	5
Participantes 5	5	1	4	2	3
Participantes 6	5	3	4	1	2
Participantes 7	3	5	2	4	1
Participantes 8	3	2	4	1	5
Participantes 9	2	4	3	5	1
Participantes 10	2	4	3	5	1
Participantes 11	3	1	4	2	5
Participantes 12	5	2	4	1	3
Totalmente de acuerdo (puntuación 5)	4	1	2	2	3
De acuerdo (puntuación 4)	1	2	6	1	2
Neutral (puntuación 3)	5	2	3	0	2
En desacuerdo (puntuación 2)	2	4	1	3	2
Totalmente en desacuerdo (puntuación 1)	0	3	0	6	3
Mediana	3	2	4	1.5	3
Coefficiente Variación (CV%)	32 %	53 %	23 %	73 %	53 %

Fuente: elaboración propia con datos del Delphi realizado

La segunda ronda se completó por el mismo número de participantes, pasando a esta ronda dos alternativas, la opción 1 y la opción 3. Los resultados se reflejan en la tabla siguiente.

Tabla 5. Resultados Ronda 2 Delphi

	Opción 1	Opción 3
Óptima	≥30 ng/ml (75 nmol/L)	Entre 30-50 ng/ml (75-125 nmol/L)
Insuficiencia	Entre 20-29 ng/ml (50-74 nmol/L)	Entre 20-29 ng/ml (50-74 nmol/L)
Deficiencia	< 20 ng/ml (50 nmol/L)	< 20 ng/ml (50 nmol/L)
Participante 1	1	2
Participante 2	1	2
Participante 3	1	2
Participante 4	1	2
Participante 5	2	1
Participante 6	1	2
Participante 7	2	1
Participante 8	2	1
Participante 9	1	2
Participante 10	1	2
Participante 11	1	2
Participante 12	1	2
TOTALMENTE DE ACUERDO (valor 2)	3	9
TOTALMENTE EN DESACUERDO (valor 1)	9	3
El 70 % de 12 participantes es 8.4. La opción 3 ha tenido 9 votos superando el 70 %		

Fuente: elaboración propia con datos del Delphi realizado

En esta ronda se consideró que existía consenso cuando la pregunta obtuvo una puntuación de por lo menos el 70 % de los participantes, obteniendo la opción 3 nueve votos representando el 75 % de los votos y siendo por tanto la opción elegida.

El panel determinó para la pregunta ¿cuáles son los umbrales estándares de 25(OH)D para definir el nivel óptimo y el de déficit de vitamina D en población general adulta? El panel determinó los siguientes valores (tabla 6):

Tabla 6. Concentración de vitamina D

Óptima	30-50 ng/ml (75-125 nmol/L)
Insuficiencia	Entre 20-29.9 ng/ml (50-74.9 nmol/L)
Deficiencia	< 20 ng/ml (<50 nmol/L)

Fuente: elaboración propia con datos del Delphi realizado

4.2 Revisión de la evidencia científica

Las preguntas clínicas a responder en este documento, se contestarán en base a la mejor evidencia encontrada, de acuerdo con la secuencia de actividades planteadas en la metodología.

De forma general, se adoptó para la contestación de las dos preguntas como punto de partida un documento realizado por la *Task Force* (4) y publicado en 2014. Este fue localizado en la búsqueda general de revisiones y guías y teniendo como propósito general realizar una revisión sistemática para desarrollar una serie de recomendaciones sobre el déficit de VitD. En el instrumento AMSTAR-2 (146), para la evaluación de la calidad metodológica de la revisión sistemática, presentaba una valoración alta.

Cada una de las preguntas fue elaborada de forma independiente y se realizó una búsqueda bibliográfica, para cada una de ellas, limitada en el tiempo en función de la fecha de la referencia del documento de partida, año 2014.

No se realizaron preguntas *de novo*.

4.3 Pregunta 1: ¿Cuál es la asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D y los resultados en salud? Resultados en: mortalidad, cáncer, fracturas, caídas, enfermedad cardiovascular, diabetes, depresión, funcionamiento cognitivo, estado funcional, etc.

Se ha formulado una pregunta de investigación en formato PICO (*Patient, Intervention, Comparator, Outcome*) que podemos ver en la tabla 7.

Tabla 7. Desarrollo pregunta PICO, pregunta 1

Población diana	Población general adulta
Intervención	Niveles séricos de 25(OH)
Comparación	Déficit niveles 25(OH)D
Resultados	Resultados en salud: mortalidad, cáncer, fracturas, caídas, enfermedad cardiovascular, diabetes, depresión, funcionamiento cognitivo, estado funcional, etc.

Fuente: elaboración propia.

Para la contestación de esta pregunta, como comentamos anteriormente, se tomó como punto de partida un documento realizado por la *Task Force* (4) y publicado en 2014.

La revisión realizaba la pregunta dentro de un marco contextual. Se incluyeron estudios prospectivos de cohortes, caso-control anidados o revisiones sistemáticas que examinaban la asociación entre los valores de 25(OH)D y los resultados en salud, encontrando estudios sobre mortalidad, cáncer, fracturas, caídas, enfermedades cardiovasculares, diabetes, función cognitiva y estado funcional.

La búsqueda bibliográfica realizada en septiembre de 2018 sobre la actualización del documento de partida (4) y su actualización en 2019, arrojó, tras eliminar duplicados, un total de 862 referencias de estudios. Se seleccionaron 47 para su lectura a texto completo. De ellos se han seleccionado 40 que cumplieron los criterios de inclusión vistos en la tabla 8. En la tabla 9 se pueden ver los resultados según la fuente consultada.

Tabla 8. Criterios de inclusión y exclusión de estudios, pregunta 1

Aspecto considerado	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	Inclusión: RS, ECAs, estudios de casos-controles y cohortes con grupo de comparación posteriores al 2014. Exclusión: estudios con menor nivel de evidencia de los incluidos en documento de partida
Tamaño muestral	No se establecieron limitaciones sobre el tamaño muestral
Variables de resultado	Datos relativos a la salud en términos de: mortalidad, cáncer, fracturas, caídas, enfermedad cardiovascular, diabetes, depresión, funcionamiento cognitivo, estado funcional, etc.
Idioma	Inclusión: castellano, inglés, francés, portugués e italiano. Exclusión: otros idiomas.
Límite temporal	Inclusión: a partir del año 2014.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 9. Bases de datos electrónicas de la literatura biomédica, pregunta 1

Bases de datos	Resultados
Cochrane Library Trials (Wiley)	392
Pubmed (Medline)	463
Embase (Ovid)	35
CRD database	12
Total	862
Seleccionados lectura texto completo	47
Incluidos	40

Fuente: elaboración propia.

4.3.1 Resultados de los niveles séricos de 25(OH)D en salud

Además de la revisión de partida resumimos 43 estudios, 40 procedentes de la búsqueda y tres que se encontraron de forma manual o en búsquedas posteriores. De los 43 estudios, 37 eran artículos primarios y 6 eran revisiones. La evidencia nueva se centró principalmente en mortalidad, cáncer, fracturas o enfermedades cardiovasculares. Los hallazgos fueron inconsistentes entre los estudios. Los métodos utilizados para analizar el suero 25(OH)D en los trabajos era diferente en muchos de ellos, así como el valor umbral utilizado para definir el nivel óptimo de VitD. Además, los hallazgos variaron según el grupo de edad y el estado de salud de los participantes, el estado basal de VitD y el período de seguimiento.

Otra de las limitaciones de estos estudios, que aumenta el riesgo de sesgo, es que no fueron, en su mayoría, específicamente diseñados para evaluar el nivel de VitD, la mayoría de la población procedía de publicaciones diseñadas con otros objetivos. Además, el tamaño muestral con frecuencia carecía de poder suficiente para los resultados esperados y variaban ampliamente en calidad metodológica y en los métodos utilizados para medir el estado de VitD.

Todos los estudios localizados presentan calidad media/baja, dado que son todos caso-control o cohortes con alto riesgo de sesgo. Aunque para algunas patologías se localizaron revisiones sistemáticas, éstas solo incluían estudios de caso-control o cohorte, también con alto nivel de sesgo. Con este tipo de estudios no se puede establecer la relación causal entre el nivel de VitD y la patología encontrada.

Hay que reseñar que la ausencia de ECAs impide la obtención de conclusiones definitivas y la consiguiente realización de recomendaciones con alto nivel de evidencia científica con respecto a los niveles de VitD y las distintas patologías.

Vitamina D y enfermedades cardiovasculares

La revisión de partida llevada a cabo por la *Task Force* (4) incluye para contextualizar las enfermedades cardiovasculares y su relación con la VitD, revisiones y meta-análisis que concluyen que valores < 24 ng/ml podrían estar asociados con un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular. La asociación para valores > 25 ng/mg no está clara y esta asociación puede estar relacionada con la raza o etnia.

Posterior a la revisión de partida se localizaron tres estudios nuevos (12-14). Los tres son de cohortes como parte de análisis poblacionales, publicados dos de ellos en 2014 (12, 14) y otro en 2015 (13). Dos fueron realizados en Europa (13, 14) y otro en EE.UU. (12). La calidad de la evidencia es muy baja, en los tres casos el nivel de sesgo es serio dado que la población no había sido reclutada para el objetivo del estudio y solo presentan una medida de 25(OH)D, entre otras limitaciones.

Dos de los trabajos realizan el análisis solo en hombres (12, 14) (n = 3019 y 3731 respectivamente) y ambos en mayores de 60 años, mientras el estudio de Vitezona et al, 2015 (13) (n= 3395) incluía ambos sexos y mayores de 55 años.

Ninguno encuentra una asociación significativa entre bajas concentraciones séricas de 25(OH)D y resultados clínicos cardiovasculares, incluso realizando análisis por distintos modelos de ajustes de covariables y utilizando umbrales distintos para el déficit de VitD.

Resumen: Enfermedades cardiovasculares

En población general, los resultados son discordantes en los estudios incluidos en la revisión de partida. Sin embargo, las publicaciones posteriores presentan la misma orientación, no encontrando asociación significativa entre los valores bajos de 25(OH)D y los riesgos cardiovasculares.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Ictus

La revisión de partida (4) incluye un meta-análisis de siete estudios prospectivos (147), que mostró un aumento de riesgo de ictus para valores

< 12 ng/ml frente a < 19 ng/ml. La asociación puede variar dependiendo de la raza/etnia.

Posteriormente se recuperó un estudio de casos y controles anidado (15) de calidad baja y riesgo de sesgo serio. Se publicó en el 2016 en EE.UU., y la población son adultos blancos y afroamericanos con edad media de 45 años (n = 1547,610 casos y 937 controles). Encontró que los valores de deficiencia de 25(OH)D se asocian con alto riesgo de ictus independientemente de la raza y del ajuste a factores de confusión. Sin embargo, los resultados hay que tomarlos con cautela ya que el trabajo presenta limitaciones importantes. En primer lugar, solo realiza una medida de concentración de 25(OH)D no puede extrapolarse a otras etnias, no se obtienen mediciones directas de VitD y no ajusta los resultados a la actividad física, además de obtener las características basales mediante entrevista telefónica, con el consiguiente sesgo de memoria y presentar diferencias significativas entre el grupo control y casos a nivel de sexo, raza, Índice de masa corporal (IMC), presión arterial, tabaquismo, diabetes, etc.

No se identificaron ECAs para el informe actual que evaluaran los efectos de la VitD en los resultados clínicos de la enfermedad cardiovascular.

Resumen: Ictus

En población general, los estudios de la revisión de partida y los posteriores van todos en la misma línea, apuntando a que valores bajos de 25(OH)D se asocian con aumento de riesgo de ictus.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Vitamina D y cáncer

La *Task Force* (4) incluyó distintos estudios para el cáncer de distintas localizaciones. En la búsqueda posterior también se hallaron estudios referentes a distintas localizaciones de cáncer como colorrectal, mama, próstata, etc., que desarrollamos a continuación.

Cáncer de próstata

La *Task Force* (4) incluye en el 2014 cuatro revisiones sistemáticas/metanálisis de estudios prospectivos (148-152), no encontrando asociación en ninguno de ellos.

La búsqueda posterior arrojó un nuevo estudio anidado de casos y controles (16) con riesgo de sesgo serio. Evalúa la asociación de las concentraciones basales séricas de 25(OH)D y el riesgo de cáncer de próstata

en hombres mayores de 55 años (n = 1695 casos y n = 1682 controles). Los autores sugieren una posible asociación protectora entre el nivel de 25(OH)D y el riesgo de cáncer, y no encuentran diferencias por edad o IMC. Sin embargo, hay que destacar el alto riesgo de sesgo al no estar la población reclutada específicamente para este análisis. Además, los autores solo realizan una determinación de la concentración de 25(OH)D sin tener en cuenta los cambios que se pueden producir a lo largo del tiempo y no realizan análisis por subgrupos de población en base al momento del año en el que se realiza la extracción de la sangre para la medición de VitD.

La tendencia se observó cuando los participantes se dividieron por cuartiles de concentración de 25(OH)D, pero no se realizó una evaluación por categorías de suficiencia de VitD.

No se identificaron ECAs elegibles.

Resumen: Cáncer de próstata

En población general, no existe asociación entre los valores de VitD y el cáncer de próstata en el momento actual.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Cáncer colorrectal

En la RS (4) de partida se incluyeron:

- Una revisión sistemática y metanálisis de la *US Preventive Service Task Force* (USPSTF) realizada en el 2011 (149), que incluía cuatro estudios de casos y controles anidados de buena calidad y dos revisiones sistemáticas 2014 (148, 151), todos con resultados en la misma dirección: una asociación inversa entre el nivel de VitD y el riesgo de cáncer colorrectal.
- Y una revisión llevada a cabo por el grupo de la IARC en 2009 (152), que concluyó que la relación dosis-respuesta era bastante lineal hasta valores de 35-40 ng/ml. Pero con resultados inconsistentes.

En la búsqueda posterior no se identificaron nuevos ECAs, solo se recuperó un estudio de casos y controles anidado (17) publicado en el 2015 en EE. UU., y cuya población es solo mujeres (n = 274 casos y n = 274 controles). El trabajo encuentra tendencias de aumento de la incidencia de cáncer colorrectal y cáncer de colon con concentraciones decrecientes de 25(OH)D y no en el cáncer rectal. La asociación es significativa en valores de 25(OH)D > 29 ng/ml experimentando mayor reducción de la incidencia

del cáncer colorrectal. La mortalidad presenta significación ($p = 0.048$) en el análisis sin ajustes a factores de confusión y asociación límite cuando se ajusta ($p = 0.051$). Sin embargo, como en las publicaciones referenciadas para otras patologías, los resultados hay que tomarlos con cautela ya que presenta serias limitaciones, en primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, que solo realiza una medida de concentración de 25(OH)D y no ajusta los resultados a la exposición al sol o al consumo de suplementos, entre otras variables. EL riesgo de sesgo del estudio es serio.

Resumen: Cáncer colorrectal

En población general, si bien la evidencia es escasa y no permite establecer conclusiones, esta apunta a la existencia de una relación inversa entre los valores de VitD y la presencia de cáncer colorrectal.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Cáncer de mama

La revisión (4) de partida incluye en esta localización cuatro metanálisis, una revisión de la USPSTF de estudios prospectivos (148-151, 153) y un estudio anidado de caso-control (154), todos ellos concluyen que los datos son consistentes en cuanto a la falta de asociación con los valores de 25(OH)D y el riesgo de cáncer de mama.

En la búsqueda posterior se identificaron dos nuevos estudios observacionales (18, 19) que evalúan la asociación entre 25(OH)D y cáncer de mama. Ambos con diseño de casos y controles, uno anidado a estudio sobre estilo de vida y otro de base hospitalaria. Jamshidinaeini et al, (18) presentan 270 mujeres (135 en cada grupo) mayores de 50 años que muestran una asociación inversa entre los valores de 25(OH)D y el riesgo de cáncer a nivel del total de mujeres, tanto en el modelo no ajustado ($p = 0.002$), como en el ajustado ($p = 0.001$); sin embargo, la asociación no se encuentra cuando el análisis se realiza solo en mujeres postmenopáusicas ($p = 0.096$), pero si en premenopáusicas ($p = 0.007$) ambas en el modelo sin ajustes. El estudio de Kim et al, (19) realizado en mujeres postmenopáusicas entre 45-75 años ($n = 707$ por grupo), señalan una asociación inversa entre el nivel de VitD y el riesgo de cáncer cuando los valores son menores de 20 ng/ml.

Los estudios muestran un aumento en el riesgo de cáncer de mama con concentraciones decrecientes de 25(OH)D, pero en ambos casos los estudios presentan riesgo de sesgo, Jamshidinaeini et al, (18) crítico y Kim et al, (19) moderado. Como en los casos anteriores la población no había sido reclutada para el objetivo del análisis, solo se realiza una determinación del nivel sérico de VitD y, además, presentan en ambos casos sesgo de selección

y no ajustan por variables importantes como actividad física, consumo de alcohol o uso de anticonceptivos. En el caso de Jamshidinaeini et al, (18) presenta también sesgo de memoria al informar de variables confusoras a través de una encuesta postal.

No se identificaron ECAs.

Resumen: Cáncer de mama

En población general, no existe asociación entre los valores de VitD y el cáncer de mama en el momento actual.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Cáncer de ovario

EL documento de la *Task Force* (4) hacía referencia a dos revisiones sistemáticas del 2014 (148, 151) que incluían distintas localizaciones tumorales entre ellas la de ovario, concluyendo que no se encontraba asociación entre el nivel de VitD y los tumores.

Para el informe actual se localizó un estudio de casos y controles de base poblacional, realizado en 2016 en EE.UU., en mujeres afroamericanas (20) (n = 490 casos y n = 656 controles). El trabajo evalúa la asociación de las concentraciones séricas de 25(OH)D por ingesta de VitD por dieta o sol y cáncer de ovario. Los autores no encuentran una asociación significativa entre el nivel de VitD y el riesgo de cáncer de ovario. Presenta un riesgo de sesgo moderado, como los estudios anteriores, por falta de datos sobre el uso de protección solar o vestimenta y solo una toma de niveles de VitD.

No se identificaron ECAs relevantes.

Resumen: Cáncer ovario

En mujeres adultas, no existe asociación entre los valores de VitD y el cáncer de ovario en el momento actual.

Calidad de la evidencia BAJA ⊕○○○

Cáncer de páncreas

La revisión (4) de partida incluyó:

- Dos metanálisis de estudios prospectivos (150, 152), que no encontraron una asociación significativa, aunque algunos estudios de forma individual, observaron una asociación en forma de U.

- Dos revisiones (148, 151) que presentaban datos contradictorios

La búsqueda posterior no encontró publicaciones sobre el tema.

Resumen: Cáncer de páncreas

En población general, no existe asociación entre los valores de VitD y el cáncer páncreas en el momento actual.

Calidad de la evidencia BAJA ⊕⊕○○

Cáncer de cualquier tipo

La revisión de la *Task Force* (4) incluyó dos revisiones sistemáticas (148, 151) para cánceres en distintas localizaciones. No se observó asociación entre el nivel de VitD y cánceres de esófago, gástricos, endometrio, vejiga, riñón o linfoma no Hodgkin.

En la búsqueda posterior se localizaron dos publicaciones nuevas (21, 22). Las dos son de estudios de cohortes retrospectivos basados en datos de distintos trabajos. Uno de ellos, realizado en 2016 (21), solo incluye mujeres mayores de 55 (n = 2304) y excluye el cáncer de piel, encontrando una asociación inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D y el aumento de la incidencia del cáncer de manera general y una asociación protectora con valores 25(OH)D ≥ 40 ng/ml. EL otro (22), publicado en 2014 y realizado en Dinamarca sobre la base de estudios poblacionales, que incluye tanto hombres como mujeres (n = 12 204), no muestra asociación significativa entre el estado sérico de la VitD y la incidencia de cáncer total, tanto en modelos ajustados como en no ajustado a factores de confusión. El análisis por tipo de cáncer muestra que solo el cáncer colorrectal (p = 0.05) y el cáncer de piel no melanoma (p = 0.003) en modelos no ajustados señalan asociación entre el nivel sérico de VitD y el riesgo de cáncer.

En ambos casos el riesgo de sesgo de los estudios es serio, dado que son estudios retrospectivo y parte de la evidencia procede de análisis secundarios. No se localizaron ECAs.

Resumen: Cáncer de cualquier tipo

Si bien, la evidencia es escasa y no permite establecer conclusiones, en población general esta apunta a la existencia de una relación inversa entre los valores de VitD y la presencia de cáncer de piel no melanoma.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Vitamina D y la salud ósea

Los resultados informados en esta sección se basan en los estudios que abordan problemas de fracturas, caídas y artritis.

Caídas

La *Task Force* (4) incluyó para este apartado una revisión paraguas (revisión de revisiones) realizada en el 2014 (107 revisiones sistemáticas y 74 meta-análisis de estudios observacionales) (151), y estableció que la evidencia era inconsistente y que no se podían extraer conclusiones respecto a la asociación entre valores bajos de 25(OH)D y riesgo de caídas, por el contrario, la evidencia sugiere que niveles altos están asociados a mayor riesgo.

Posteriormente, solo se identificaron dos publicaciones de 2017 (23, 24) que evalúa el nivel sérico de VitD y las caídas. Duval et al (23) presenta diseño de caso-control anidado, en sujetos ancianos mayores de 75 años que sufren caídas (n = 72) frente a controles sanos sin caídas (n = 144). Los autores encuentran una asociación significativa ($p = 0.014$) entre el déficit de VitD y el riesgo de caídas en pacientes geriátricos, cuando se ajusta por factores de confusión.

El estudio de Rothenbacher et al (24) es un estudio de cohortes prospectivo de base poblacional en población con media de edad de 75.6 años y un total de 1506 participantes donde se estudia la asociación entre la función renal y el nivel de 25(OH)D y se evalúa su rol en el riesgo de caídas. Los autores concluyen que la función renal podría explicar parte de la deficiencia de VitD, y los valores de VitD se asocian de forma inversa a los niveles de caída en pacientes con valores de calcio por encima de la media.

En ambos estudios el riesgo de sesgo es serio, dado que la población proviene de otros estudios, mientras la publicación de un estudio (23) presenta elevada fragilidad, en el otro (24) no se ajusta por fragilidad, no existe información sobre la dieta o por el tiempo en exterior ya que es población de residencias comunitarias. En el caso de Duval et al (23) el tamaño muestral es pequeño, restando potencia a los resultados.

No se encontraron ECAs para el estudio de caídas.

Resumen: Riesgo de caídas

En población general, los resultados entre los estudios son diferentes, no pudiendo realizar una conclusión sobre el riesgo de valores bajos de VitD y el aumento de caídas.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Fracturas

La revisión de la *Task Force* (4) incluye en este apartado, la misma revisión paraguas que para el estudio de las caídas (151), y concluye que la evidencia es sugestiva solo para fracturas no vertebrales y que no se pueden extraer conclusiones respecto a otras fracturas. Habitualmente, los estudios prospectivos que muestran una asociación, refieren mayor riesgo para valores < 20 ng/ml. Basado en estos estudios, y en los niveles óptimos para suprimir la hormona paratiroidea y maximizar la absorción de Ca, los expertos generalmente están de acuerdo respecto a que los valores < 20 ng/ml no son óptimos para mantener la salud ósea, aunque no hay un acuerdo general respecto a si los niveles deberían ser > 20 ng/ml para proteger el sistema esquelético.

En este apartado se han recuperado cuatro estudios, dos de cohortes de base poblacional, Julian et al, 2016 (25) y Rothenbacher et al, 2014 (24), y dos de caso-control, Maier et al, 2015 (26) y Williams et al, 2018 (27). Los cuatro incluyen población de ambos sexos y evalúan la asociación entre las concentraciones séricas de 25(OH)D y distintas fracturas metatarsianas (27), vertebrales (26), y fracturas en cualquier localización (25), y el último, tiene como objetivo analizar la asociación entre la función renal y la 25(OH)D y evaluar la relación de ambos factores, con el riesgo de caídas y fracturas óseas. Todos los estudios presentan riesgo de sesgo serio, excepto Julian et al (25) que presenta riesgo moderado.

Las cuatro publicaciones muestran resultados diferentes en cuanto a la asociación entre el nivel sérico de VitD y el riesgo de fractura. Julian et al, (25) señala un riesgo menor de fracturas en sujetos de edad entre 40-79 años ($n = 14\ 624$, de ellos 1183 con fractura) y valores séricos de 25(OH)D entre 50-70 nmol/L frente a sujetos con niveles menores de 30 nmol/L. La incidencia de riesgo de fractura aumenta con los años de seguimiento y no depende del modelo de análisis y las covariables incluidas en ellos. Maier et al, (26) en un estudio de casos y controles con 638 sujetos (246 casos y 392 controles) que evalúan las fracturas vertebrales, encuentran que el 89 % de sujetos con este tipo de fracturas presenta valores muy bajos de VitD frente al 60 % en el grupo control ($p = 0.036$). No se señalan diferencias entre los grupos por edad, pero si por otras covariables como obesidad, consumo de tabaco y diabetes. Williams et al, (27) ($n = 99$ sujetos, 71 casos y 28 controles) estudian la prevalencia de las fracturas metatarsianas de baja energía frente a pacientes con esguinces de tobillo y su asociación con el nivel bajo de VitD. Los grupos presentan diferencias estadísticamente significativas entre ellos a nivel basal (edad, sexo, consumo nicotina y estación de extracción). No se encuentra asociación significativa entre la fractura o esguince y el nivel de VitD.

Rothernbacher et al (24) (n = 1385), evalúan el efecto de la 25(OH)D en la función renal y el riesgo de caídas y fracturas, la muestra presenta una edad media de 75.6 años. No encuentran asociación entre el nivel de VitD y fracturas.

De forma resumida podemos decir que, pacientes con fracturas metatarsianas no presenta niveles más bajos de 25(OH)D que sujetos con esguinces. Sin embargo, el estudio que asocia actividad física y edad con el riesgo de fracturas, señala una asociación inversa entre el riesgo de fractura y el nivel de 25(OH)D.

Los resultados están limitados por el riesgo de sesgo, debido a la realización de solo una toma de niveles séricos de VitD, entre otras.

No se encontraron ECAs para el estudio de fracturas.

Resumen: Riesgo de fracturas

En población general, dado que los umbrales de 25(OH)D empleados en los estudios son distintos, presentan diferentes resultados. No pudiendo llegar a una generalización sobre el nivel óptimo de 25(OH)D necesario para proteger el esqueleto y disminuir el riesgo de fracturas.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB)

Para evaluar el efecto de la VitD y la osteoporosis en la etiología del VPPB se incluyó solo una publicación de 2017 (28) de caso-control con base hospitalaria. Se desarrolla en Turquía, con un número reducido de sujetos (n = 156, 78 casos y 78 controles) de ambos sexos. No hay diferencias significativas entre los grupos a nivel basal y no se encuentran diferencias entre el nivel de VitD y el VPPB por edad, pero si en el análisis por sexo. Las mujeres premenopáusicas presentan diferencias a nivel de VitD (p = 0.016) y prevalencia de déficit (p = 0.007), pero no en mujeres postmenopáusicas o en hombres. Los autores sugieren que la osteoporosis y la deficiencia de VitD no son factores determinantes para el riesgo de vértigo posicional paroxístico. Presenta un nivel de sesgo serio, hay que tener en cuenta que sujetos de entorno hospitalario pueden no ser extrapolables a población general.

Resumen: Vértigo posicional paroxístico benigno

En población general, la escasa evidencia no permite establecer conclusiones, sin embargo, el estudio apunta a la no existencia de una relación entre los valores bajos de 25(OH)D y el vértigo posicional paroxístico benigno.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Artritis reumatoide

Se localizó una RS con metanálisis realizada por Lee et al 2016 (29) en el estudio de la artritis reumatoide. La RS presenta una calidad metodológica alta, medida con el instrumento de criterios del AMSTAR-2 (146), incluye 14 estudios de caso control con un total de 1143 casos y 963 controles. El objetivo es determinar si el nivel sérico de 25(OH)D está disminuido en pacientes con artritis frente a controles sanos. El metanálisis encuentra una relación significativa entre los valores VitD y artritis ($p = 0.017$) y la prevalencia del déficit de VitD y artritis ($p = 0.023$), en ambos casos en comparación con controles sanos.

Sin embargo, aunque la revisión es de buena calidad, presenta limitaciones, ya que los trabajos incluidos eran heterogéneos entre si y el análisis de factores de confusión era deficitario.

Resumen: Artritis reumatoide

La evidencia apunta que, en población general sana, existe una relación inversa entre los valores bajos de VitD el aumento de prevalencia de artritis reumatoide.

Calidad de la evidencia BAJA ⊕⊕○○

Vitamina D y mortalidad

La revisión de partida (4) incluye para contextualizar la mortalidad:

- Una revisión paraguas, antes mencionada (151), que concluye que no existía evidencia suficiente para extraer conclusiones entre la asociación de los niveles de VitD y la mortalidad.
- Una revisión de la AHRQ del 2009, que incluyó cuatro estudios de cohortes (155), donde el estudio de mayor calidad mostró una tendencia significativa de disminución del riesgo de muerte con mayores concentraciones de 25(OH)D, aunque sugirió una asociación en forma de U; los otros no encontraron una asociación significativa.
- Un metanálisis del 2012 con 11 estudios prospectivos de cohortes (156), que concluyó que existía una disminución no lineal del riesgo de muerte, observando que los valores de 30-35 ng/ml eran los que estaban más relacionados con la disminución de la mortalidad.
- Tres estudios posteriores al 2012 (157-159) que concluyeron que tanto los valores altos como los bajos estaban relacionados con

aumentos en el riesgo de mortalidad, con valores óptimos entre 20-40 ng/ml.

- Y dos revisiones del 2014 que incluían 31 y 73 estudios, respectivamente (148,160) y donde ambas concluían que únicamente los valores bajos estaban asociados a un aumento en el riesgo.

Posteriormente a la revisión de partida se identificaron siete estudios observacionales (30-32, 34-37), derivados en su mayoría de análisis poblacionales, que evalúan la asociación de concentraciones bajas de 25(OH)D y el riesgo de mortalidad por todas las causas o por mortalidad específica. Cuatro de ellos son prospectivos (30-32, 35) y tres retrospectivos (34, 36, 37). Tres de los trabajos se realizan en mujeres (30, 34, 37) y los otros en población general adulta. Los resultados son muy variados.

Buchebner et al (30) realizado en mujeres mayores de 75 años con o sin fracturas (n = 1011), que se evalúan repitiendo las determinaciones de VitD cada 5 años, hasta los 90 años de edad. Se observa que aquellas mujeres que tenían valores bajos de VitD tiene mayor mortalidad, esta relación significativa se produce a los 10 años de seguimiento, pero no a los 5 años. En el mismo estudio, las mujeres que tuvieron fracturas, tenían menor mortalidad general, lo que sugiere que la relación entre los valores de VitD y la mortalidad en general, es independiente del estado de salud, fragilidad y la mortalidad relacionada con las fracturas. Riesgo de sesgo alto.

Daraghmeh et al (31), (n = 10 517) muestran una asociación significativa entre valores bajos de VitD y mortalidad cardiovascular y los niveles de 25(OH)D entre 32-160 ng/ml cuando no se ajusta por variables de confusión, pero no cuando está ajustada. No ocurría lo mismo con la mortalidad por todas las causas, donde la asociación es significativa con o sin ajustar por factores. Riesgo de sesgo alto.

Otros tres trabajos (34-36) (n = 7937 total) encuentran asociación entre los valores bajos de 25(OH)D y riesgo de mortalidad tanto en población general adulta, como en mujeres de mediana edad y, tanto en mortalidad por todas las causas ($p > 0.05$) como específica por enfermedad cardiovascular ($p < 0.01$) o ictus ($p > 0.01$). Samefors et al, (35) señalan que en pacientes mayores de 65 años, institucionalizados durante al menos un año, se ha observado que no hay diferencias entre sexos, y que existe un aumento del riesgo de mortalidad significativo con el aumento de edad ($p > 0.01$) y por la falta de actividad física ($p = 0.001$). Wong et al, (37) realizado en ancianas (n = 1188) para determinar la asociación entre las concentraciones séricas de VitD y la mortalidad específica por cáncer, encuentran que concentraciones

bajas de 25(OH)D, se asocian tanto en análisis ajustados como no ajustados a factores de confusión, con un aumento significativo de mortalidad por cáncer.

Sin embargo, Formiga et al (32), un estudio realizado en España en una población de 312 individuos mayores de 85 años que viven en la comunidad, con una prevalencia de hipovitaminosis del 52 %, no encuentran asociación entre mortalidad por enfermedad cardiovascular y déficit de VitD.

Todos los estudios localizados son observacionales, lo cual permite hacer una posible asociación, pero no establecer ninguna relación causal. Cuatro de los estudios presentan un riesgo de sesgo serio (31, 32, 34, 35) y tres un riesgo moderado (30, 36, 37). En general, se hacen pocas mediciones del nivel sérico de VitD, mayoritariamente una medida o máximo tres; además, muchos de los datos sobre mortalidad proceden de registros que pueden tener falta de datos al utilizar diferentes fuentes y no constar, o no tener estandarizadas las causas de muerte y muchos de los trabajos con baja participación (32, 35), etc. Otra limitación es la no generalización de los resultados debido a que en su mayoría son poblaciones con características especiales. Hay que tener en cuenta en el análisis que, al tener diseño observacional, no pueden realizar conclusiones sobre causalidad.

También se localizó una RS con metanálisis, Gaksch et al, 2017 (33), que incluía 8 estudios de cohortes realizados en el norte de Europa sobre mortalidad (n = 26 916). Los resultados muestran que los sujetos con valores de 25(OH)D en el extremo inferior (25-30 nmol/L) presentan riesgo significativamente mayor de mortalidad por cualquier causa en un seguimiento a 10.5 años. Este riesgo aumenta a medida que disminuye el nivel de 25(OH)D, mientras que en la mayor parte de la población con valores entre 50-125 nmol/L el riesgo no difiere significativamente. Sin embargo, no se pudo establecer una asociación consistente entre los valores de VitD y la mortalidad. Cuando el análisis es ajustado a mortalidad por causas cardiovasculares o cáncer (n = 24325) se observa un riesgo significativo de mortalidad en enfermedades cardiovasculares al disminuir el nivel de 25(OH)D, pero no se encuentra asociación de riesgo de muerte por cáncer y niveles bajos de 25(OH)D. La revisión presenta una calidad metodológica críticamente baja, medida con el instrumento de criterios del AMSTAR-2 (146), al presentar más de una debilidad crítica y una serie de limitaciones, ya que, los resultados no son extrapolables a población general.

En la búsqueda actual no se localizó ningún ECAs que abordara la mortalidad.

Resume: Mortalidad por cualquier causa

Se ha observado relación entre valores bajos de VitD y mayor mortalidad en adultos de población general.

No se pueden establecer relaciones causales por el tipo de estudios. Sería necesario realizar ECAs diseñados específicamente para este fin, y con muestra suficiente, para establecer relaciones causales entre los valores de 25(OH)D3 en sangre, el efecto del tratamiento de la hipovitaminosis si existiera, y la mortalidad.

En general, en la mayor parte de los estudios se indican niveles medios de VitD en la población, esto nos puede estimar, de una forma indirecta, la prevalencia del déficit de VitD, parámetro que puede alterar la aparición de lo que queremos valorar.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Vitamina D y el sistema circulatorio

Para el informe actual, no identificamos nuevos ECAs que abordan la relación de las concentraciones séricas de 25(OH)D y enfermedades del sistema circulatorio. Se localizaron dos estudios (38, 39), ambos con el objetivo de analizar si el riesgo de enfermedad tromboembólica (ETV) está relacionado con el nivel sérico de 25(OH)D. Folsom et al, 2014 (39) hacen un análisis retrospectivo de un estudio de cohorte poblacional, donde 537 sujetos entre 45-64 años presentan ETV de una población de 12 752. Los autores realizan tres modelos de análisis por covariables, y en ninguno de ellos encuentran una asociación entre el nivel bajo de VitD y el riesgo de sufrir una ETV. Por su parte Andro et al, 2016 (38), realiza un estudio de caso-control en sujetos mayores de 75 años con ETV o embolia pulmonar, con 340 sujetos en cada uno de los grupos y en el que los autores tampoco encuentran asociación significativa entre los valores de 25(OH)D y el riesgo de ETV.

Ambos presentan un riesgo de sesgo moderado, presentan limitaciones al mostrar solo una medida del nivel de VitD.

Resumen: Sistema circulatorio

En población general, los estudios disponibles analizados no permiten establecer una relación entre los valores de VitD y la incidencia de enfermedad tromboembólica.

Calidad de la evidencia BAJA ⊕⊕○○

Vitamina D y deterioro cognitivo

La revisión de partida (4) identificó dentro del deterioro cognitivo dos revisiones sistemáticas (148, 151), que sugieren una asociación entre los valores altos de 25(OH)D y la disminución cognitiva.

En el informe actual, identificamos tres estudios de cohortes retrospectivos que evalúan la asociación entre las concentraciones séricas de suero 25(OH)D y el riesgo de deterioro cognitivo (demencia y Alzheimer) (41-43). También se localizó una RS con metanálisis publicada en 2017 por Goodwill et al (40), cuyo objetivo era investigar si el nivel bajo de VitD interviene en la función cognitiva de adultos sanos, para poder realizar una intervención preventiva.

Los autores de la RS (40) encuentran una relación inversa entre el déficit de VitD y la función cognitiva o deterioro cognitivo, sin embargo, los mismos autores concluyen que la mayoría de los estudios incluidos presentan seguimientos a cinco años cuando deberían ser a diez años por lo que puede ser una causa inversa. Los estudios realizados por Littlejohns et al, 2014 y Moon et al, 2015 (41, 42), (n = 1658 y 412 respectivamente), en población anciana de ambos sexos muestran de forma significativa que los niveles bajos de 25(OH)D aumentan el riesgo de demencia por todas las causas y enfermedad de Alzheimer, así como una asociación significativa con la progresión de la enfermedad, tanto en modelos de análisis ajustados como no. Sin embargo, Olsson et al, en 2017 (43), en una muestra de 1182 sujetos, también ancianos pero solo hombres no encuentran esta asociación.

Las limitaciones de los tres estudios son similares, con falta de mediciones repetidas de concentración de VitD y falta de ajuste con variables de confusión. Los tres estudios presentan un riesgo de sesgo serio. Por su parte, la RS (40) presenta una calidad metodológica alta, medida con el instrumento de criterios del AMSTAR-2 (146).

No se han localizado ECAs.

Resumen: Riesgo de deterioro cognitivo

En población general, los resultados de los estudios presentan diferencias entre ellos. Estudios que muestran asociación entre los valores bajos de 25(OH)D y aumento de riesgo de déficit cognitivo, y estudios que no encuentran ninguna asociación.

Calidad de la evidencia BAJA ⊕⊕○○

Vitamina D y enfermedades oculares

Se incluyen dos estudios, ambos de casos y controles (45, 46) con riesgo de sesgo serio. Ambos de pequeño tamaño muestral limitando la potencia de los resultados, además de no ajustar por factores de confusión. También se incluye una RS con metanálisis (44), que presenta una calidad metodológica críticamente baja, medida con el instrumento de criterios del AMSTAR-2 (146), al presentar más de una debilidad crítica. El objetivo fue

revisar sistemáticamente y evaluar cuantitativamente la asociación de la concentración de 25(OH)D circulante con el desarrollo de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

La RS con metanálisis realizada por Annweiler et al 2016 (44), que incluyó 11 estudios observacionales (10 estudios transversales y 1 estudio de cohorte) realizados en el hemisferio norte, concluye que las altas concentraciones de 25(OH)D podrían ser protectoras contra la DMAE, y que las concentraciones de 25(OH)D por debajo de 50 nmol/L se asocian con la DMAE tardía. La asociación con 25(OH)D < 25 nmol/L no alcanzó significación estadística. Cabe destacar que las concentraciones más bajas de 25(OH)D y la DMAE son dos hallazgos frecuentes en adultos mayores. Lanzas la hipótesis de que las concentraciones más bajas de VitD, pueden contribuir a la DMAE; sin embargo, se necesitan más estudios prospectivos de observación e intervención bien diseñados, para una mejor comprensión de la participación de la VitD en la aparición y progresión de la misma. Presenta una serie de limitaciones por la heterogeneidad y tamaño relativamente pequeño de los estudios, duración de la deficiencia de VitD, así como la heterogeneidad en la evaluación de los resultados, lo que hace tener baja potencia estadística.

Epstein et al, 2017 (45) (n = 216 , 72 casos y 144 controles), plantean la hipótesis de que los pacientes con oclusión de la vena central de la retina tienen mayor deficiencia de VitD, en comparación con controles sanos. No encontraron diferencias significativas de valores de VitD entre ambos grupos.

Goncalves et al, 2015 (46) (n = 314, 150 casos y 164 controles), analizan si pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) presentan menor concentración de nivel sérico de VitD frente a controles sanos. Los resultados muestran que una insuficiencia en VitD, se asocia directamente con el diagnóstico de GPAA (p = 0.034), pero no con la severidad del proceso. Los mismos autores reflejan que, aunque los hallazgos cumplían los criterios de causalidad, no pudieron responder a los problemas de temporalidad ni especificidad.

No se identificaron ECAs elegibles.

Resumen: Enfermedades oculares

En población general, no se puede establecer una asociación causal entre el bajo nivel de 25(OH)D y la oclusión de la vena central de la retina (OVRC) ni con el glaucoma primario de ángulo abierto.

Por otro lado, las concentraciones de 25(OH)D por debajo de 50 nmol/L se podrían asociar con la degeneración macular tardía asociada a la edad.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Vitamina D y enfermedad renal

En una búsqueda específica para enfermedad renal posterior a la actualización y sugerida por el grupo de autores de este OPBE, se identificaron dos estudios (47, 48).

Por un lado, Izumaru et al, 2014 (47), cuyo objetivo es determinar si la deficiencia de VitD se asocia con un mayor riesgo de insuficiencia renal. Población $\geq$ a 40 años ($n = 2417$, 988 hombres y 1429 mujeres) que presenta un seguimiento de 5 años. El estudio es una cohorte prospectiva en población japonesa que participa en una encuesta de salud sobre enfermedad cardiovascular. Los autores encuentran una relación significativa entre el nivel de suero de 1,25(OH)D2 más bajo y un mayor riesgo para el desarrollo de la etapa 3-5 de la enfermedad renal crónica.

La otra publicación seleccionada, realizada por Sahin et al 2014 (48), es un estudio de casos y controles con reclutamiento prospectivo ($n = 403$ sujetos). De ellos, 74 presentaban nefropatía inducida por contraste que constituyen los casos y 329 sin nefropatía por contraste, los controles. Está publicado en Turquía y presenta como objetivo investigar si existe relación entre el déficit de VitD y la nefropatía inducida por contraste en pacientes sometidos a angiografía coronaria. Los autores señalan una asociación del déficit de VitD con una mayor incidencia de la nefropatía por contraste. Los mismos autores concluyen con la necesidad de realizar más estudios para confirmar el grado de la asociación.

Ambos estudios presentan riesgo de sesgo crítico, al presentar solo una determinación de VitD, análisis de poblaciones secundarias y pocos pacientes incluidos, lo que disminuye el poder estadístico.

No se localizaron ECAs.

Resumen: Enfermedad renal

Al margen de la asociación entre valores de vitamina D, hiperparatiroidismo y proteinuria, en población general, la evidencia de que el déficit de vitamina D contribuya significativamente al desarrollo de enfermedad renal es escasa para establecer conclusiones. No obstante, esta apunta a la existencia de una relación inversa entre niveles de vitamina D y enfermedad renal. Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Vitamina D y otros eventos

Depresión

La *Task Force* (4) incluía los siguientes estudios para la depresión:

- Dos revisiones sistemáticas (148,151), que concluyen que la evidencia sugiere una disminución del riesgo de depresión y desórdenes del estado anímico con concentraciones altas de 25(OH)D.
- Dos estudios (161, 162) que sitúan los valores óptimos entre 21-30 ng/ml.

En la búsqueda posterior solo se incluye un estudio anidado de cohortes (49) con riesgo de sesgo moderado. En este caso se evalúa si los valores séricos de 25(OH)D y 1,25(OH)D pueden predecir la remisión y el curso de la depresión, en pacientes entre 60 y 93 años, diagnosticados de depresión (n = 378). No encuentran asociación significativa entre los valores de 25(OH)D o los de 1,25(OH)D, ajustados o no ajustados a covariables, aunque refieren una tendencia menor de remisión de la depresión en sujetos con niveles muy bajos de VitD. El trabajo presenta poca potencia, y no está estratificado y ajustado por factores de confusión como la actividad física, la exposición al sol o la ingesta de VitD.

No se identificaron ECAs elegibles.

Resumen: Riesgo de depresión

En población general, los estudios muestran diferentes resultados que no permiten establecer una conclusión general sobre el problema.

Calidad de la evidencia BAJA ⊕⊕○○

Tuberculosis

Se localizó una publicación de 2017 de caso-control (50) (n = 805 casos y n = 16 049 controles), con diseño transversal basado en los resultados de una encuesta poblacional de salud. El objetivo es investigar la prevalencia del déficit de VitD en sujetos con antecedentes de tuberculosis, frente a sujetos sin antecedentes. No se encuentran diferencias de prevalencia de déficit de VitD entre los dos grupos y en ambos grupos el tamaño de la población con déficit era alto. El análisis de las características basales entre los grupos daba diferencias estadísticamente significativas a nivel de sexo, edad, ocupación, hábito de fumar, IMC o percepción del estado de salud; además, dentro de cada uno de los grupos también había diferencias entre población con déficit y sin déficit de VitD a nivel de las mismas variables.

El estudio presenta riesgo de sesgo serio y no se han localizaron ECAs.

Resumen: Tuberculosis

La VitD tiene efectos importantes en las células del sistema inmune. Los macrófagos y los linfocitos T y B expresan el receptor de la VitD. En población general, hay pocos estudios sobre valores plasmáticos de VitD y la posible asociación a tuberculosis.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Dismenorrea

Se recuperó un estudio reciente (2018) de casos y controles con reclutamiento prospectivo (n = 184 casos y 184 controles) (51). Está publicado en Turquía y presenta como objetivo, investigar el posible papel del déficit de VitD, en la dismenorrea primaria en mujeres entre 18 y 25 años en comparación con mujeres sanas. Los autores señalan una correlación significativa y positiva entre los valores bajos de 25(OH)D y la dismenorrea primaria. Las limitaciones del trabajo hacen difícil su extrapolación, ya que solo se realiza una única toma de muestras de VitD y no se tienen en cuenta las variaciones estacionales. Además, los grupos presentan diferencias estadísticamente significativas (p = 0.001) en cuanto a las características basales, así el grupo de casos muestra mayor nivel de mujeres con depresión, irritabilidad, fatiga, dolor de cabeza y cambios en el apetito, entre otras variables. Pero también existían diferencias significativas dentro del grupo de casos entre las mujeres con déficit y no déficit de VitD.

El estudio presenta riesgo de sesgo serio. No se localizaron ECAs.

Resumen: Dismenorrea

En mujeres sanas, aunque la evidencia es escasa y no permite establecer conclusiones, esta apunta a la existencia de una relación inversa entre los valores bajos de VitD y la dismenorrea primaria.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Alergias

En la actualización solo se identificó una publicación, Vatankhah V et al, 2016 (52), que determina el nivel medio de VitD en pacientes con rinitis alérgica frente a grupo control (n = 54 casos, n = 54 controles). El estudio es un caso-control en población iraní que acude al servicio de otorrinolaringología. Los autores no encuentran una relación entre tener rinitis y presentar un nivel bajo de VitD en el total de los sujetos (n = 0.88); sin embargo, cuando se analiza por sexo, solo las mujeres presentan diferencias en niveles de 25(OH)D entre grupos (p = 0.001).

El estudio presenta riesgo de sesgo serio, al no ajusta por distintas variables de confusión importantes, el tamaño muestral es pequeño y se realiza solo una medida del nivel sérico de 25(OH)D.

No se localizan ECAs.

Resumen: Riesgo de alergias

En población general, no se puede establecer una asociación causal entre el nivel 25(OH)D y la rinitis alérgica.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Enfermedad de Crohn

Se localizó una RS con metanálisis (53), que presenta una calidad metodológica críticamente baja, medida con el instrumento de criterios del AMSTAR-2 (146), al presentar más de una debilidad crítica. El objetivo era realizar un metanálisis que evaluara la 25(OH)D y la 1,25(OH)D en pacientes con enfermedad de Crohn en comparación con controles sanos. La revisión incluye un total de 58 estudios en cuatro metanálisis:

- Uno sobre la diferencia media de los valores de 25(OH)D en pacientes con enfermedad de Crohn (nº estudios = 27) en comparación con controles sanos (n = 25)
- Otro realizando el mismo cálculo, pero con los valores de 1,25(OH)₂D₃ en pacientes con enfermedad de Crohn (n= 7) en comparación con sanos (n = 8)
- Un metanálisis sobre la prevalencia de deficiencia de VitD (n = 34)
- Y por último uno sobre el coeficiente de correlación entre la gravedad de la enfermedad de Crohn y el nivel de VitD (n = 6).

Los autores concluyen que los pacientes con enfermedad de Crohn presentan valores más bajos en comparación con controles sanos y muestran una correlación entre las concentraciones de VitD y la gravedad de la enfermedad.

Debe considerarse, una vez más, las limitaciones del trabajo, por su diseño (estudios observacionales), y la falta de datos, al no poder realizar un análisis de subgrupos por temporada o actividad de la enfermedad.

En la búsqueda actual no se localizó ningún ECAs.

Resumen: Enfermedad de Crohn

La revisión sistemática concluye que los resultados sugieren una asociación entre los valores bajos de VitD y la enfermedad de Crohn. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la alimentación de sujetos con enfermedad de Crohn es deficiente, restrictiva y selectiva lo que no permite establecer una relación causal.

Calidad de la evidencia MODERADA ⊕⊕⊕○

Fragilidad en el adulto mayor

Posterior a la revisión de partida se localizó una revisión sistemática realizada por Zhou et al, 2016 (54) que presenta como objetivo efectuar una estimación de la relación entre el nivel bajo de VitD y la fragilidad (pérdida de peso, debilidad, agotamiento, etc.) en personas mayores. Incluye un total de siete estudios de cohortes prospectivos con un total de 17 815 sujetos, de los cuales 9518 pertenecían a seis estudios que incluían población mayor o igual a 65 años y los otros 8297 sujetos restantes pertenecientes al otro estudio que incluía población entre 50 y 74 años. La revisión señala una asociación significativa entre bajas concentraciones séricas de 25(OH) D en grupos definidos por escala o criterios de Fried, pero no por índice o indicadores de fragilidad. No se identificaron ECAs, ni en la revisión ni en nuestro informe.

La revisión presenta varias limitaciones, como el uso de distintas definiciones de fragilidad y el número insuficiente de estudios para poder realizar un análisis por subgrupos, además presentan distintos umbrales para la definición de déficit de VitD y la asociación es compleja debido a que los sujetos tienen más problemas para exponerse al sol.

No se encontraron ECAs posteriores. La revisión presenta una calidad metodológica críticamente baja, medida con el instrumento de criterios del AMSTAR-2 (146), al presentar más de una debilidad crítica.

Resumen: Fragilidad en el adulto mayor

En población general sana, los estudios observacionales sugieren una asociación entre estatus deficiente de VitD y la debilidad muscular en personas mayores.

Calidad de la evidencia BAJA ⊕⊕○○

4.4 Pregunta 2: ¿Cuál es la efectividad de la vitamina D, en variables duras/finales, incluyendo enfermedades cardiovasculares, obesidad, cáncer, sistema inmunitario, fractura osteoporótica, insuficiencia renal y/o la calcificación de los tejidos blandos?

Se ha formulado una pregunta de investigación en formato PICO (*Patient, Intervention, Comparator, Outcome*) que podemos ver en la tabla 10.

Tabla 10. Desarrollo pregunta PICO, pregunta 2

Población diana	Población general adulta sana
Intervención	Suplemento de vitamina D
Comparación	No suplemento de vitamina D
Resultados	Resultados en salud: mortalidad, cáncer, fracturas, caídas, enfermedad cardiovascular, diabetes, depresión, funcionamiento cognitivo, estado funcional, etc.

Fuente: elaboración propia.

Como para la primera pregunta, se tomó como punto de partida el documento realizado por la *Task Force* (7) y publicada en 2014.

Para esta pregunta se incluyeron ECAs que examinaban la efectividad de la VitD en resultados de salud, encontrando trabajos sobre mortalidad, fracturas, caídas, diabetes, función psicosocial, discapacidad y funcionamiento físico.

La búsqueda bibliográfica realizada en diciembre de 2018 sobre la actualización del documento de partida (4) y la posterior actualización en 2019, arrojó, tras eliminar duplicados, un total de 1739 referencias. Se seleccionaron 102 para su lectura a texto completo. De ellos se han incluido 66 (55 ECAs y 11 RS) que cumplieron los criterios de inclusión vistos en la tabla 11. En la tabla 12 se pueden ver los resultados de la búsqueda según la fuente consultada.

Tabla 11. Criterios de inclusión y exclusión de estudios, pregunta 2

Aspecto considerado	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño	Inclusión: ECAs, posteriores al 2014. Exclusión: estudios con menor nivel de evidencia de los incluidos en documento de partida
Tamaño muestral	No se establecieron limitaciones sobre el tamaño muestral
Variables de resultado	Datos relativos a la salud en términos de: mortalidad, cáncer, fracturas, caídas, enfermedad cardiovascular, diabetes, depresión, funcionamiento cognitivo, estado funcional, etc.
Idioma	Inclusión: castellano, inglés, francés, portugués e italiano. Exclusión: otros idiomas.
Límite temporal	Inclusión: 2014.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 12. Bases de datos electrónicas de la literatura biomédica, pregunta 2

Bases de datos	Resultados
Cochrane Library Trials (Wiley)	785
Pubmed (Medline)	859
Embase (Ovid)	476
CRD database	47
Total	1739
Seleccionados lectura texto completo	102
Incluidos	68

Fuente: elaboración propia.

4.4.1 Resultados de la efectividad del suplemento de vitamina D en salud

Resumimos los 57 ECAs y las 11 revisiones sistemáticas y metanálisis de ECAs posteriores a la revisión de partida. La evidencia disponible se centró, principalmente en enfermedades cardiovasculares, fragilidad y riesgo de diabetes.

Vitamina D y riesgo de cáncer

La revisión de partida (4) presenta en este apartado dos ECAs (163, 164). Los datos limitados de los estudios, muestran que no se observaban asociaciones generales con el tratamiento con VitD en cánceres de mama y colorrectal.

Para este apartado se incluyeron una revisión sistemática (56) y 3 ECAs (55, 57, 58), posteriores a la revisión de partida, que investigan la asociación entre los suplementos de VitD y los eventos o riesgos de cáncer.

Con respecto a la revisión sistemática de ECAs con metanálisis, realizada por Bjelakovic et al 2014 (56) presenta una calidad metodológica alta, medida con el instrumento de criterios del AMSTAR-2 (146). Incluye 18 ECAs (16 ECAs con riesgo de sesgo medio y 2 ECAs con riesgo bajo) y un total de 50 623 sujetos adultos con o sin déficit de VitD. El objetivo es analizar los efectos beneficiosos o perjudiciales de la suplementación de la VitD en la prevención del cáncer. Los autores no encuentran diferencias de beneficio o riesgo respecto a cáncer, pero si una disminución de mortalidad tanto por cáncer como por cualquier causa. Sin embargo, hay que tener en cuenta el riesgo de sesgo que presentan la mayoría de los estudios incluidos y el no alcance del tamaño requerido para el análisis.

Los tres ECAs encontrados (55,57,58) presentan distinto riesgo de sesgo, dos estudios con bajo riesgo (57, 58) y uno con riesgo de sesgo alto (55). El riesgo de sesgo se halló según la “Herramienta y criterios de evaluación de riesgo de sesgo para ECAs de la Colaboración Cochrane” (165).

Todos los estudios, se realizan en población adulta, dos incluyen ambos sexos (55, 58) y otro solo mujeres postmenopáusicas sanas (57). El tamaño muestral es variado, con 25 871 en el estudio de Manson et al 2019 (58) y sobre los 2000 sujetos en los otros dos estudios. Todos administran el suplemento de forma diaria con dosis entre 1000 y 2000 UI/día, además los tres suplementan con calcio. El tiempo de seguimiento se sitúa entre los tres y cinco años. Los resultados son similares en los tres estudios: Manson et al 2019 (58) no encuentra reducción de incidencia de cáncer, ni reducción de mortalidad total o por cáncer, a diferencia de la revisión de Bjelakovic et al 2014 (56). Lappe et al 2017 (57) tampoco encuentra reducción de riesgo de cáncer y Baron et al (55) tampoco halla que el suplemento de VitD disminuya el riesgo de aparición de adenomas colorrectales en población que ya los ha tenido.

Resumen: Riesgo de cáncer

En población general, los estudios, de forma general, no mostraron que exista una menor incidencia de cáncer al administrar suplementos de VitD.

Calidad de la evidencia ALTA ⊕⊕⊕⊕

Vitamina D y enfermedad cardiovascular

La revisión de partida (4) no hacía comentarios sobre este apartado. Posteriormente se localizaron tres RS (62, 66, 68) y 9 ECAs (58-61, 63-65, 67, 69), que investigan la asociación entre las concentraciones séricas de 25(OH)D y el riesgos o los eventos cardiovasculares.

Con respecto a las revisiones sistemáticas de ECAs con metanálisis, la calidad metodológica se midió mediante el instrumento de criterios del AMSTAR-2 (146). Dos presentaban calidad metodológica baja (62, 68), con mayor número de estudios incluidos (30 y 8 respectivamente) y otra de calidad críticamente baja (66), al presentar una o más de una debilidad no crítica, con un total de siete estudios incluidos.

Dos de las revisiones (62, 68) informaron que no hubo efecto significativo sobre la presión arterial (PA) diastólica (PAD) o sistólica (PAS) en sujetos con o sin déficit de VitD. Sin embargo, la revisión de Shu et al 2018 (66), encontraba que pacientes con deficiencia de VitD y una suplementación suficiente podían reducir la PA periférica, mientras no influía en la PA central.

Los nueve ECAs encontrados (58-61, 63-65, 67, 69) presentan distinta calidad metodológica, con seis estudios de bajo riesgo de sesgo (58, 60, 61, 63-65), uno con riesgo de sesgo medio (67) y dos con riesgo de sesgo alto (59, 69). Como en el caso anterior y en el análisis futuro los riesgos de sesgos de ECAs se halló según la “Herramienta y criterios de evaluación de riesgo de sesgo para ECAs de la Colaboración Cochrane” (165).

Todos los estudios, excepto dos, se realizan en población que incluía ambos sexos. El rango de sujetos era muy variado desde 25 871 a 40 personas, siendo muy heterogéneo (déficit o no de VitD, sobrepeso, prediabetes, hipertensos, raza, etc.), los estudios no solo son heterogéneos en la población incluida, sino también en otras características como la dosis administrada (alta o baja), régimen de dosis (diario, semanal o mensual) o el tiempo de seguimiento, que va desde los dos a los 60 meses. Aun así, siete de los nueve ECAs, concluyen que el uso de suplementos de VitD no modifica la incidencia o el riesgo de ECV. Solo dos estudios (59, 69), ambos con el menor número de sujetos incluidos 40 y 41 respectivamente, en sujetos con déficit de VitD, y con riesgo de sesgo alto, encontraban una disminución significativa del riesgo de eventos cardiovasculares, en el caso de Abdulricha et al 2018 (59), y un beneficio en la rigidez arterial, aunque no en la disminución de la PA en el caso de Zaleski et al 2015 (69).

Resumen: Enfermedad cardiovascular

En población general, los resultados obtenidos en los estudios no avalan la indicación de tratamiento con VitD para modificar la incidencia de enfermedades cardiovasculares en población general.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Vitamina D y la salud ósea

Fracturas y caídas

En este apartado la RS de la *Task Force* (4) incluyó los siguientes estudios:

- Fracturas: cuatro ECAs de calidad moderada (166-169) y un estudio de casos y controles anidado (170). Los autores concluyen que ninguno de los estudios mostró una reducción significativa en el riesgo de fracturas cuando se aplicaron dosis de VitD₃ de 400 a 800 IU por día desde dos meses a siete años, con o sin calcio. No se observó riesgo para ninguno de los subgrupos evaluados.
- Caídas: incluyeron siete ECAs de calidad moderada (166, 168, 169, 171-173), donde evaluaron el efecto de dosis de 800 IU/día (con o sin calcio) durante dos a 36 meses o el efecto de dosis de 400-1000 IU/día (con o sin calcio). El RR global obtenido en los ECAs que aplicaron dosis más altas, con o sin calcio, no fue significativo, aunque los resultados fueron muy heterogéneos variando entre reducciones del 22 % hasta aumentos del 2 %. Sin embargo, se observó una disminución significativa en el riesgo de caídas por individuo en los cinco ECAs que aplicaron dosis más bajas.

En la búsqueda posterior se incluyeron 3 revisiones sistemáticas (70, 72, 73) y 1 ECA (71), que analizan la asociación entre el suplemento de VitD y el riesgo de caída o fractura. La calidad metodológica de las revisiones según el instrumento AMSTAR-2, es alta en dos de ellas (70, 72) y una puntuación baja en la revisión realizada por Kahwati et al 2018 (73) al presentar una debilidad crítica. El ECA localizado elaborado por Cangussu et al 2016 (71) presenta bajo riesgo de sesgo según la herramienta de la Colaboración Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo de ECAs (165).

Dos de las revisiones fueron elaboradas para la organización de la *US Preventive Services Task Force*, con distinto objetivo. Guirguis-Blake et al (72) para la prevención de caídas y Kahwati et al 2017 (73) en la de

fracturas, ambos en población general adulta que vive en la comunidad. La otra revisión incluida está elaborada por Bolland et al 2018 (70) que analiza además de las caídas y las fracturas, la DMO.

La RS realizada por Bolland et al 2018 (6) incluye un total de 81 ECAs (fracturas 42 ECAs, caídas 37 ECAs y DMO 41 ECAs) con un total de 53 537 sujetos. La revisión analiza sujetos con o sin déficit de vitamina D que reciben suplemento de VitD vs sujetos no tratados o tratados con dosis bajas (< 800 UI/día). Los estudios presentan distinta dosis y formas de suplementación de VitD administrada, así como distinto período de seguimiento, población, etc. De forma general los estudios se realizaban en mujeres de población general con monoterapia. El análisis agrupado de la suplementación de VitD no aporta un efecto beneficioso tanto en el riesgo total de fracturas, como de caídas. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la DMO en las distintas localizaciones analizadas. Los autores concluyen que hoy día no son necesarios nuevos estudios y que no se justifica el uso de suplemento de VitD para mejorar la salud musculoesquelético en población general.

La RS para evaluar el riesgo de distintas intervenciones en la prevención de caídas, elaborada por Guirguis-Blake et al (72), en el caso de la suplementación con VitD, incluye siete ECAs con 7531 sujetos 65 años o más, de la población general. Los estudios incluidos muestran resultados mixtos, sin embargo, cuando se realiza el análisis agrupado no se encuentra asociación significativa entre el suplemento de VitD y las caídas en cualquiera de los análisis, tanto en población general como en población que ya ha sufrido al menos una caída. A raíz de esta revisión, la organización de la *US Preventive Services Task Force*, en una publicación posterior (174) no recomienda administrar suplementos de VitD para prevenir las caídas en adultos mayores de 65 años que viven en comunidad (grado de recomendación D).

En el caso de la revisión realizada por Kahwati et al 2018 (73) para evaluar el efecto del suplemento de VitD, sola o con calcio para la prevención de fracturas, los autores incluyeron un total de once ECAs con 51 419 sujetos de población adulta mayor de 50 años, sin déficit de VitD y que viven en la comunidad. Como en los estudios incluidos en las revisiones anteriores, estos presentan distinta dosis, seguimiento, etc. En este caso, diez de los once ECAs no encuentran diferencias en la incidencia de las fracturas entre los grupos con suplemento de VitD vs placebo. Como en el caso de la revisión de Guirguis-Blake et al (72), a raíz de esta revisión la organización de la *US Preventive Services Task Force*, en una publicación posterior (175) muestra una serie de recomendaciones por consenso:

- La evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance riesgo/beneficio de los suplementos de VitD y calcio, solos o combinados en la prevención de fracturas primarias en hombres asintomáticos y mujeres premenopáusicas (recomendación por consenso)
- La evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance riesgo/beneficio de la suplementación diaria con dosis mayores 400 UI de VitD y 1000 mg de calcio para la prevención primaria de fracturas en mujeres postmenopáusicas (recomendación por consenso)
- No se recomienda la suplementación diaria con 400 UI de VitD o menos y 1000 mg de calcio o menos para la prevención primaria de fracturas en mujeres postmenopáusicas que viven en comunidad.

Por otro lado, el ECA (71) localizado, cuyo objetivo es evaluar las caídas o el control del equilibrio postural, como efecto de la suplementación de VitD vs placebo en 160 mujeres postmenopáusicas, con dosis de 1000 UI/día y un seguimiento de 9 meses, encuentra que la suplementación con VitD en mujeres con antecedentes de caídas es un factor protector de las caídas y mejora el equilibrio postural. Sin embargo, aunque el riesgo de sesgo es bajo, el ECA presenta distintas limitaciones como el sesgo del recuerdo, ya que las caídas se contabilizan al final del estudio mediante entrevista personal.

Resumen: Fracturas y caídas

Las publicaciones revelaron que los suplementos de VitD no muestran una reducción significativa en el riesgo de caídas o fracturas en la población general adulta.

Calidad de la evidencia ALTA ⊕⊕⊕⊕

Evidencia complementaria

La pregunta 2 solo hace referencia a variables duras/finales, sin embargo, se consideró la inclusión del metabolismo óseo (variable subrogada), como información adicional a la salud ósea.

- *Metabolismo óseo*

Posterior a la revisión de *Task Force* (4), se han localizado cuatro ECAs (74-77) que cumplen los criterios de inclusión. Están publicados entre 2014 y 2018, tres de ellos con bajo riesgo de sesgo (74-76) y uno, el realizado por Trautvetter et al (77), que es el más antiguo, el de menor tamaño, menor seguimiento y el único que incluye ambos sexos, con riesgo poco claro o dudoso (riesgo medio). El riesgo de sesgo se calculó con la “Herramienta

y criterios de evaluación de riesgo de sesgo para ECAs de la Colaboración Cochrane” (165).

Para la evaluación de la salud ósea los estudios consideran, dos de ellos (74, 76) el índice de densidad mineral ósea (DMO) y los otros dos (75, 77) el efecto en marcadores de recambio óseo. Tres de los estudios (74-76) se realizan en mujeres mayores de 50 años y solo el estudio de Trautvetter et al (77), como comentamos anteriormente, incluía ambos sexos. El rango de sujetos incluidos es variado y se encuentra entre 60 y 260 personas. Las dosis administradas de VitD también varía entre los estudios, aunque todos realizan una administración diaria, algunos son de baja y otros de alta dosis y todos frente a placebo. El rango de seguimiento va desde las ocho semanas a los tres años.

Los resultados de estos estudios, que consideran el efecto de la administración de suplementos de VitD en los índices de salud ósea, no encuentran una asociación significativa. Solamente, Nahas-Neto et al (75), donde las mujeres habían sido reclutadas para otro trabajo (análisis secundario), hallan que podría producirse una reducción en los marcadores de recambio óseo en el grupo con suplemento de VitD.

Resumen: Metabolismo óseo

Con los datos actuales los suplementos de VitD en mujeres mayores de 50 años no modifican los marcadores de remodelado óseo.

Calidad de la evidencia MODERADA ⊕⊕⊕○

Vitamina D y su efecto en la fuerza y función muscular

La *Task Force* en su RS (4) incluyó en este apartado un ECA de calidad moderada (176) que examina la administración de 16 dosis semanales de 8400 IU, sin observar mejoras en el funcionamiento físico.

En la actualización se incluyeron ocho ECAs (78-85) que muestran distinto riesgo de sesgo, así cinco presentan bajo riesgo de sesgo (78, 81, 82, 84, 85), dos riesgo de sesgo medio (80, 83) y uno alto riesgo (79).

Cinco (78-80, 83, 85) de los estudios se realizan solo en mujeres postmenopáusicas, de los otros tres, uno en varones jóvenes (82), otro en minorías étnicas (81) y el llevado a cabo por Vaes et al 2018 (84) en población general (≥ 65 años) y con nivel prefrágil o frágil según los criterios de fragilidad de Fried. El rango de sujetos incluidos en los estudios varía entre 78 y 461, siendo heterogéneos a nivel de déficit o no de VitD, dosis administrada (alta o baja), régimen (diario, semanal o quincenal) o el

tiempo de seguimiento que va desde las seis semanas a los dos años. Aun así, de los ocho ECAs, siete (79-85) concluyen que el uso de suplementos de VitD no modifica la función, la fuerza muscular o el rendimiento físico, independientemente del aumento del nivel de [25(OH)D] alcanzado. Por tanto, no apoyan el uso de suplementos de VitD para incrementar la fuerza muscular.

Solo el estudio realizado por Cangussu et al 2015 (78) en Brasil en 160 mujeres postmenopáusicas y nueve meses de seguimiento encontraba que la suplementación es un protector frente a la sarcopenia, aumentando la fuerza muscular. Este estudio presenta la limitación de no haber realizado análisis comparado, solo se evaluaron diferencias, con respecto a nivel basal de VitD en sangre, de la fuerza muscular en los grupos.

Resumen: Fuerza y función muscular

Existe una gran heterogeneidad en los estudios. Aunque la evidencia es mixta, en general, sugiere una falta de efecto de la suplementación de VitD sobre la función y fuerza muscular, tanto en sujetos con déficit de VitD como sin él. El mayor número de estudios se han realizado en mujeres postmenopáusicas.

Calidad de la evidencia BAJA ⊕⊕○○

Vitamina D y su efecto sobre la mortalidad

La *Task Force* (4) incluye en el 2014 un ECA de buena calidad (177), distintos ECAs de calidad moderada (166, 167, 176, 178-183) y un estudio de casos y controles anidado (184). Ninguna de las publicaciones mostró una reducción significativa en la mortalidad en población general con el tratamiento de VitD₃ (dosis de 400 IU/día a 40 000 IU por semana, con o sin calcio). Las estimaciones en algunos de los ensayos fueron muy imprecisas. En el análisis agregado el tratamiento con VitD₃, solo o con Ca, se asoció a una disminución en el riesgo versus placebo. En el análisis por subgrupos, el riesgo solo fue significativo para personas mayores de 70 años institucionalizadas.

Posterior a la revisión de partida se localizó una RS de Cochrane publicada por Bjelakovic et al 2014 (86) que evalúa el impacto sobre la mortalidad de la suplementación de VitD.

La revisión (86) incluye ECAs y realiza metanálisis. La calidad metodológica se midió mediante el instrumento de criterios del AMSTAR-2 (146) presentando un valor metodológico alto, sin embargo, los ECAs incluidos presentaban altas tasas de abandono, lo que aumenta el riesgo de sesgo de los estudios. Incluye un total de 56 ECAs con 95 286 adultos sanos o con enfermedad en fase estable y con o sin déficit de VitD. Los resultados

revelan que el suplemento de VitD3 podría conllevar una disminución de la mortalidad en personas mayores, mientras la VitD2 o las formas activas no tuvieron efectos sobre ella. Los propios autores de la revisión, recomiendan tomar los resultados con cautela, debido a la gran cantidad de abandonos que se producen en los ECAs incluidos, que pueden alterar los resultados.

Resumen: Mortalidad

No hay evidencias que sostengan que la administración de VitD disminuya la mortalidad en la población general.

Calidad de la evidencia MODERADA ⊕⊕⊕○

Vitamina D y su efecto en el dolor

La *Task Force* (4) no incluye estudios sobre este apartado. Se localizaron una revisión sistemática Cochrane (88) y un ECA (87), que investigan la asociación entre los suplementos de VitD y la disminución del dolor.

La revisión sistemática de Straube et al 2015 (88), es una actualización de una RS Cochrane del año 2009. Incluye un total de diez ECAs, seis pertenecientes a la actualización y cuatro a la revisión de partida, con un total de 811 sujetos. La calidad metodológica se midió mediante el instrumento de criterios del AMSTAR-2 (146) presentando un valor medio. El objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de la suplementación de VitD vs placebo en el dolor crónico. Debido a las limitaciones de los ECAs incluidos la evidencia debe considerarse incompleta, por ello, de momento, no existe evidencia de beneficio en el dolor crónico en adultos, con la suplementación con VitD.

El ECA realizado por Knutsen et al 2014 (87) presenta como objetivo evaluar si los suplementos de VitD reducirían el dolor musculoesquelético y de cabeza en población adulta sana específica de grupos étnicos minoritarios, que viven en Noruega. Presenta un bajo riesgo de sesgo según la herramienta de la Colaboración Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo de ECAs (165). Incluye un total de 251 participantes, con un seguimiento de 16 semanas, observando que no existe reducción en la puntuación de las escalas de dolor

Resumen: Dolor

Hasta el momento no existe un beneficio claro sobre la suplementación de VitD en el dolor crónico en adultos.

Calidad de la evidencia ALTA ⊕⊕⊕⊕

Vitamina D y su efecto en el desarrollo de infecciones

La *Task Force* (4) no incluye estudios sobre este apartado. Posteriormente a la revisión de partida se localizaron cinco ECAs que evalúan la asociación entre los suplementos de VitD y el efecto en el riesgo de infecciones.

Los cinco ECAs localizados (89-91, 93, 94) presentan distinto riesgo de sesgo, tres con riesgo de sesgo medio (89-91), uno riesgo bajo (93) y otro con riesgo de sesgo alto (94).

Los estudios se realizan en poblaciones con distintas características, así, mientras dos de ellos (89, 91) se llevan a cabo en población mayor que vive en residencias de ancianos, otros dos realizan los estudios en población general sana (93, 94) y por último el estudio de Goodall et al 2014 (90) que incluye población joven (estudiantes > 18 años). El rango de sujetos incluidos es variado y se encuentra entre 34 y 644 personas. En todos los estudios se administran altas dosis de VitD de forma semanal o mensual y todos realizan un seguimiento de un año, excepto el estudio de Simpson et al 2015 (93) donde es solo de cuatro meses.

Los resultados encontrados por los estudios apuntan en una misma dirección, los estudios revelan un efecto protector de la VitD frente las infecciones. Ginde et al 2017 (89) descubren una reducción de infecciones respiratorias agudas en sujetos con suplemento de VitD, sin embargo, también muestran un aumento de caídas, aunque no fracturas. Simpson et al 2015 (93) observan un efecto protector frente a las infecciones agudas en sujetos con déficit de VitD. Tran et al 2014 (94), por su parte comunican que dosis altas mensuales podrían reducir la necesidad de antibióticos en personas ancianas y Goodall et al (90) encuentran que la suplementación con VitD podría prevenir las infecciones del tracto respiratorio superior. El estudio llevado a cabo por Martineau et al 2015 (91) que analiza bolos altos intermitentes de VitD cada dos meses frente dosis diaria, hallan que los bolos intermitentes aumentan el riesgo de infecciones respiratorias.

Posterior a la búsqueda se localizó una revisión sistemática publicada en junio 2020 por la *Scientific Advisory Committee on Nutrition* (SACN) de Reino Unido. Cuyo objetivo es realizar una actualización del informe del 2016 sobre VitD y salud (92), solo en lo referente a las infecciones respiratorias agudas y VitD, y ver si cambia sus conclusiones anteriores. Los autores concluyen que, de forma general, la evidencia en este momento no respalda recomendar suplementos de VitD para prevenir las infecciones respiratorias agudas en la población general del Reino Unido. La revisión

presenta una calidad metodológica alta, medida con el instrumento de criterios del AMSTAR-2 (146)

Resumen: Infecciones

Las últimas publicaciones de mayor calidad muestran que no existe evidencia suficiente para respaldar la administración de VitD para reducción en el riesgo de infecciones del tracto superior en población general.

Calidad de la evidencia MODERADA ⊕⊕⊕○

Vitamina D y su efecto en los procesos inflamatorios

La *Task Force* (4) no incluye estudios sobre este apartado. En la búsqueda se localizaron un total de cuatro estudios que abordaban los procesos inflamatorios en relación a la VitD, una revisión sistemática (96) y 3 ECAs (95, 97, 98).

La revisión sistemática de Jamka et al 2016 (96) incluye ECAs y realiza metanálisis. La calidad metodológica se midió mediante el instrumento de criterios del AMSTAR-2 (146) presentando un valor bajo, dado que había varias debilidades críticas. Incluye un total de trece ECAs con 1955 sujetos con sobrepeso u obesos. Los resultados del metanálisis no muestran un efecto beneficioso de la administración de suplementos de VitD en los valores de biomarcadores inflamatorios.

Los tres ECAs encontrados (95, 97, 98) presentan distinta calidad metodológica, dos estudios con riesgo de sesgo alto (95, 97) y uno con riesgo de sesgo medio (poco claro o dudoso) (98).

Los estudios presentaban distinta población, sujetos prediabéticos y con déficit de VitD vs personas mayores vs adultos sanos con o sin déficit. También diferían en dosis y forma de administración (diaria vs semanal vs mensual), así como en el número de sujetos con un rango entre 46 y 615. Llama la atención el tiempo de seguimiento del estudio de Barker et al 2015 (95) con solo 35 días, es el único estudio que concluye que el suplemento de VitD podría aumentar los niveles de citocinas proinflamatorias en población con bajo nivel 25(OH)D. Los otros dos ECAs no encuentran una relación significativa entre el suplemento de VitD y los valores de biomarcadores inflamatorios.

Resumen: Procesos inflamatorios

En población general sana, los estudios muestran que los suplementos de VitD no modifican los valores de biomarcadores inflamatorios.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Vitamina D y efectos en los niveles de testosterona en varones y en el antígeno prostático específico (PSA)

La *Task Force* (4) no incluye estudios sobre este apartado. Se han localizado tres ECAs, dos que analizan los valores de testosterona en varones (82, 100) y uno los niveles de PSA (99).

Los ECAs (82, 100) que analizan los efectos de la suplementación con VitD (dosis semanal) vs placebo, en las concentraciones de testosterona en varones sanos jóvenes o de mediana edad con valores normales o déficit de 25(OH)D, con un seguimiento entre seis semanas y tres meses, no encuentran efectos significativos de la suplementación con VitD. Ambos ECAs presentan riesgo de sesgo bajo según la herramienta de la Colaboración Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo de ECAs (165).

El estudio de Chandler et al 2014 (99), se trata de un ECA con nivel de riesgo de sesgo medio (poco claro o dudoso). El estudio evaluó los beneficios de los suplementos de VitD en los valores de PSA en varones de raza negra sin cáncer de próstata. Con un seguimiento de tres meses y un total de 105 sujetos que recibieron dosis diarias de VitD de 1000, 2000 o 4000 UI, no se encontró una asociación significativa entre la suplementación de VitD y los niveles de PSA.

Resumen: Niveles de testosterona en varones y en el antígeno prostático específico

El pequeño número de ECAs localizados no ha demostrado un efecto de los suplementos de VitD sobre la concentración de testosterona o el nivel de PSA en varones.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Vitamina D y su efecto en el tromboembolismo venoso

La *Task Force* (4) no incluye estudios sobre este apartado. Se localizó solo un ECA para su lectura a texto completo. El estudio (101) evalúa si la suplementación con VitD vs placebo podría reducir el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Blondon et al 2015 (101), se trata de un análisis secundario a otro ECA anterior que evaluaba el cáncer colorrectal y las fracturas de cadera (WHI CaD trial). El nivel de riesgo de sesgo en base al primer artículo es bajo. El estudio se desarrolla en 36 282 mujeres posmenopáusicas con o sin déficit de VitD que participan en el nuevo análisis, donde se suplementan con VitD más calcio de forma diaria (1000 mg de Ca + 400 UI D₃) vs placebo durante aproximadamente siete años, con un seguimiento postintervención medio de cinco años. No se halló

una reducción significativa del riesgo de TEV y por tanto no respaldan el uso de suplementos de Ca + VitD con este fin.

Resumen: Tromboembolismo venoso

El ECA localizado no encuentra un efecto de los suplementos de VitD sobre la reducción de tromboembolismo venoso en mujeres postmenopáusicas.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Vitamina D y función pulmonar

La *Task Force* (4) no incluye estudios sobre este apartado. En la búsqueda solo hubo un estudio que cumpliera los criterios de inclusión. El estudio de Sluyter et al (67) publicado en 2017 con riesgo de sesgo poco claro o dudoso según la “Herramienta y criterios de evaluación de riesgo de sesgo para ECAs de la Colaboración Cochrane” (165). El análisis de un subgrupo de sujetos adultos (442 participantes) procedentes de un ECA mayor (ViDA) (102), realizado en Nueva Zelanda, que reciben altas dosis de suplemento de VitD durante un año, no encuentran mejora en la función pulmonar a nivel general. Un análisis de subgrupo de pacientes fumadores (incluyen exfumadores) con déficit de 25(OH)D < 50 nmol/L o con asma o EPOC sí muestran una mejoría en la función pulmonar con el suplemento de VitD. Estos resultados hay que tomarlos con cautela por el número reducido de pacientes incluidos.

Resumen: Función pulmonar

Hasta el momento, en población general sana, no existe evidencia suficiente para extraer conclusiones.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Vitamina D y su efecto en la función renal

La *Task Force* (4) no incluye estudios sobre este apartado. Se localizaron tres ECAs para su lectura a texto completo en la búsqueda posterior a la revisión de partida que investigan la asociación entre las concentraciones séricas de 25(OH)D y la enfermedad renal (103-105).

Los ECAs localizados (103-105) presentan los tres bajo riesgo de sesgo según la Herramienta de la Colaboración Cochrane de evaluación de riesgos de sesgos de ECAs (165).

Dos de los estudios (104, 105), incluyen ambos sexos y uno solo mujeres postmenopáusicas (103). El rango de sujetos se encuentra entre

93 y 147, y todos están realizados en población con déficit de VitD. Los estudios presentan diferencias en otras características como, población sana vs población con sobrepeso u obesidad vs postmenopáusicas, seguimiento (rango 2 y 12 meses) y distintas dosis y régimen de aplicación (diarias vs semanal). EL objetivo es similar, ya que todos evalúan los efectos del suplemento de VitD en el metabolismo mineral a nivel renal, analizando la incidencia de hipercalcemia o hipercalcemia, factor de crecimiento fibroblastos 23 (FGF-23) o el efecto en el sistema renina-angiotensina. Con respecto a los resultados y las conclusiones de los autores, los tres estudios coinciden en la falta de diferencias significativas en los resultados entre sujetos suplementados con VitD vs no suplementados. McMullan et al (104) a nivel de actividad del sistema renina/angiotensina o la presión arterial, Nygaard et al (105) en factor de crecimiento fibroblastos (FGF-23) y por último el estudio de Gallagher et al (103) a nivel de eventos de hipercalcemia o hipercalcemia.

La concentración baja de 25(OH)D y la suplementación con VitD no modifican los cambios de distintos metabolitos que pueden afectar a nivel del sistema renal.

Resumen: Función renal

Hasta el momento, no existe evidencia suficiente para extraer conclusiones. Al margen de su relación con el metabolismo mineral, los resultados muestran en general que no existe relación entre el suplemento de VitD y la función renal en población general sana.

Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Vitamina D y su efecto en la función cognitiva

La *Task Force* (4) no incluye estudios sobre este apartado. Se han localizado dos ECAs que analizan el efecto de la suplementación de VitD en la función cognitiva (106, 108).

Ambos estudios presentan un nivel de riesgo de sesgo bajo (106, 108) según los criterios de la herramienta de la Colaboración Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo de ECAs (165).

Los dos ECAs (106, 108) analizan los efectos de la suplementación con VitD en la función cognitiva. Jorde et al 2019 (107) realiza la evaluación frente a placebo (dosis alta semanal) en 394 sujetos con bajos valores de VitD y con un seguimiento de cuatro meses, no encontrando diferencias significativas entre los grupos en la función cognitiva. Por su parte Pettersen et al 2017 (108), compara dosis altas vs bajas de VitD en 95 personas con o sin déficit de VitD y con un seguimiento similar al de Jorde et al (107) (4.5

meses), encontrando en este caso que dosis altas de VitD presenta beneficios en la función cognitiva, específicamente en la memoria no verbal en sujetos con déficit de VitD.

Resumen: Función cognitiva

En población general sana, los estudios muestran resultados mixtos. Hasta el momento con el bajo número de estudios y el pequeño seguimiento no se puede realizar una conclusión general.
Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Vitamina D y su efecto en la función tiroidea

La *Task Force* (4) no incluye estudios sobre este apartado. En la actualización de la búsqueda se localizó un ECA que evalúa si la suplementación con VitD vs placebo podría reducir los niveles de anticuerpos tiroideos. El estudio de Knutsen et al 2017 (109), se trata de un ECA con análisis secundario de otro ECA anterior, no diseñado para el este objetivo. El nivel de riesgo de sesgo en base al primer estudio es bajo. El estudio se desarrolla en minorías étnicas (250 sujetos) que viven en Noruega, a los que se suplementa con dosis diaria de VitD, baja (400 UI/día) o altas (1000 UI/día) y que presentan un seguimiento de dieciseis semanas. No se encontró un efecto significativo entre la suplementación de VitD3 en cualquiera de sus dosis y los valores de hormonas tiroideas.

Resumen: Función tiroidea

No existe evidencia suficiente para extraer conclusiones.
Calidad de la evidencia MUY BAJA ⊕○○○

Vitamina D y su efecto en el riesgo de diabetes tipo 2

La RS (4) de partida incluye para este apartado un ECA de calidad moderada (173) y un estudio de casos-controles anidado (185). Ninguno de los dos ECAs que evaluaron dosis de 400 IU a 1000 IU día, con o sin calcio, de uno a siete años, mostraron efectos significativos

En la búsqueda posterior se incluyeron once estudios que investigan la asociación entre las concentraciones séricas de 25(OH)D y sus efectos en el riesgo de la diabetes tipo 2. De ellos se incluyen una revisión sistemática (120) y diez ECAs (110-119), que evalúan en función de distintos análisis como: el estado glucémico, sensibilidad a la insulina o glucosa o el análisis de marcadores específicos, entre otros.

Con respecto a la revisión sistemática de ECAs realizada por Zuk et al 2016 (120), la calidad metodológica es críticamente baja, con debilidades críticas, obtenida mediante el instrumento de criterios del AMSTAR-2 (146). La revisión incluye un total de catorce estudios y 1968 sujetos. Los autores concluyen que, de forma general, no hubo efecto significativo de la suplementación de VitD sobre marcadores glucémicos, en población con sobrepeso u obesidad.

De los diez ECAs incluidos, ocho presentan un riesgo de sesgo bajo (110, 112-115, 117-119) y los otros dos riesgo de sesgo alto (111, 116).

Todos los estudios, se llevan a cabo en población que incluía ambos sexos, excepto el realizado Tepper et al (118) que incluyó solo población masculina. El rango de sujetos era muy variado desde 65 a 511, siendo muy heterogéneo (déficit o no de VitD, sobrepeso, prediabetes, inmigrantes, raza, etc.). Los estudios no solo son heterogéneos en la población incluida, sino también, en otras características como la dosis administrada (alta o baja), régimen de dosis (diario, semanal o mensual) o el tiempo de seguimiento que va desde los tres meses a los cinco años.

Aun así, seis (110-115) de los diez ECAs, concluyen que el uso de suplementos de VitD no mejora el metabolismo diabético y no presenta modificaciones en la resistencia a la insulina. Los otros cuatro ECAs (116-119) obtienen mejoría de resistencia la insulina.

Resumen: Diabetes tipo 2

En población general, los resultados son mixtos. Con los estudios disponibles no se puede realizar una conclusión general.

Calidad de la evidencia MODERADA ⊕⊕⊕○

Vitamina D y su efecto en la calidad de vida

La *Task Force* (4) no incluye estudios sobre este apartado. Se han localizado dos ECAs que analizan el efecto de la suplementación de VitD en la calidad de vida (121, 122).

Los estudios presentan un nivel de riesgo de sesgo bajo, según los criterios de la herramienta de la Colaboración Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo de ECAs (165).

Los dos ECAs (121, 122) analizan los efectos de la suplementación con VitD en la calidad de vida, entre otras variables como el miedo a las caídas, el sueño, los síntomas depresivos o el bienestar mental. El análisis

se realiza frente a placebo, en ambos casos, con administración diaria de VitD, aunque usando distintas dosis (800 UI y 2000 UI, Patil et al (121) y Mason et al (122), respectivamente). Los dos estudios se refieren a mujeres postmenopáusicas, y en el caso del estudio de Mason et al (122), las mujeres presentan sobrepeso. Incluyen un total de 627 mujeres con un seguimiento de uno o dos años, y en el estudio de Patil et al (121), además, realizan ejercicio físico. Ambos estudios, no encuentran diferencias significativas en la calidad de vida o el resto de valores analizados entre grupo con suplemento de VitD vs placebo.

Resumen: Calidad de vida

En población general sana, no existen datos suficientes para establecer la relación entre los suplementos de VitD y la mejora en la calidad de vida. Los estudios se restringen a mujeres postmenopáusicas.

Calidad de la evidencia BAJA ⊕○○○

Otros resultados

Los siguientes resultados solo se encuentran en la RS de partida (4) ya que no se han localizado nuevos estudios en la búsqueda posterior.

Cribado

No se encontraron estudios que examinen los beneficios y riesgos de realizar un cribado de VitD en población general.

Funcionamiento psicosocial y discapacidad

Las RS (4) localiza estudios sobre las siguientes patologías:

- Depresión y ansiedad: un ECA de buena calidad (186) que evaluó el efecto de 20 000 IU/semana de VitD₃ durante seis meses en personas sanas con nivel de VitD < 22 ng/ml, no mostrando ninguna mejoría en la depresión o ansiedad.
- Fibromialgia: un ECA de pequeño tamaño (n=90) y calidad moderada (187). El estudio evaluó el efecto de 8 dosis semanales de 50 000 IU mostrando el grupo tratado una mejora leve a corto plazo en la puntuación general del impacto de la fibromialgia, pero no mostraron mejora significativa en la mayoría de los síntomas musculoesqueléticos o en las actividades de la vida diaria. No influyó en la depresión o subescalas con la interferencia en el trabajo.

5 Recomendaciones de uso adecuado de la vitamina D en población general

5.1 Consideraciones previas

Actualmente no existe consenso en la comunidad científica sobre la definición de deficiencia de VitD o el nivel óptimo de 25(OH)D total en suero. Esta falta de consenso hace difícil la determinación del problema, ya que el punto de corte utilizado condicionará la prevalencia de déficit de VitD en la población que se considere.

La evidencia disponible hasta el momento muestra que valores bajos de 25(OH)D en suero, no reflejan, asociación con resultados adversos de salud a nivel de enfermedades cardiovasculares, cáncer en distintas localizaciones (próstata, mama, ovario, páncreas, otros), vértigo posicional paroxístico benigno, enfermedades del sistema circulatorio, enfermedades oculares (oclusión de la vena retiniana central, el glaucoma primario de ángulo abierto o la degeneración macular tardía asociada a la edad) o alergias, entre otras.

En otras patologías no se ha podido establecer una conclusión clara debido a los resultados contradictorios de los estudios encontrados o a las limitaciones metodológicas de estudios incluidos, no pudiendo establecer relaciones causales, como en las caídas, deterioro cognitivo o depresión, dismenorrea, entre otras.

En cuanto a la evidencia encontrada sobre los suplementos de VitD en población general asintomática tanto con déficit como sin déficit de VitD, no muestra que la suplementación tenga beneficios para la incidencia del cáncer, enfermedades cardiovasculares, riesgo de fracturas, alivio del dolor, riesgo de infecciones o inflamaciones, entre otras.

La revisión también aportó resultados contradictorios o insuficientes sobre el beneficio de la suplementación en la deficiencia de VitD asintomática en otros resultados de salud como la función pulmonar, la función cognitiva o la función tiroidea.

5.2 Recomendaciones de uso en población general sana

El grupo de trabajo considera que, en base al conocimiento actual, no está indicado, en general, cuantificar los niveles de VitD en población sin síntomas de déficit o factores de riesgo, ni suplementar valores >20 ng/ml.

Además, después de los 65 años, la prevalencia de deficiencia es muy alta por lo que la determinación rutinaria no estaría justificada. Según el documento de consenso desarrollado en 2016 por miembros del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la SEEN, la insuficiencia/deficiencia de VitD constituye una aparente epidemia a nivel mundial, con una situación similar en España donde entre el 80-100 % de los individuos mayores de 65 años presentan concentraciones de 25[OH]D por debajo de 20 ng/ml (7).

5.2.1 Recomendaciones sobre cuantificación de vitamina D en población general sana

- En adultos sanos asintomáticos y sin factores de riesgo para el déficit de VitD no es necesaria la determinación de valores de VitD. A efectos de esta recomendación, se consideran tanto los factores de riesgo extrínsecos (por ejemplo, ingesta inadecuada o hiperpigmentación cutánea); como intrínsecos (por ejemplo, la edad avanzada o la malabsorción: gastrectomía, enfermedades intestinales o cirrosis biliar primaria).

5.2.2 Recomendaciones de suplementación con vitamina D en población general sana

- En adultos sanos asintomáticos la suplementación farmacológica, hasta el momento, no ha demostrado beneficios, independientemente de los niveles de VitD.
- Podría considerarse la suplementación en población institucionalizada mayor de 70 años, sin necesidad de determinación.

6. Aplicabilidad del OPBE

Los OPBE son útiles para mejorar la calidad de la asistencia y los resultados en los pacientes. El gran reto en la actualidad es conseguir la adherencia de los profesionales a las recomendaciones de estos. Para ello es fundamental una estrategia de implementación dirigida a vencer las barreras existentes en el medio en el que se va a aplicar.

El plan para implantar las recomendaciones sobre el uso adecuado de vitamina D en población general incluye las siguientes intervenciones:

1. Necesidad de planificar actividades formativas dirigidas a los médicos de atención primaria y médicos especialistas de área que tengan relación con la medición, suplementación y valoración de los valores de la VitD, con el objetivo de difundir y consolidar el conocimiento de los niveles séricos de 25(OH)D y su relación con la salud.
2. Favorecer la difusión del OPBE entre los agentes implicados, administraciones sanitarias y colectivos profesionales. Destacando el envío de material informativo realizado con el objeto de favorecer su difusión.
3. Difusión en formato electrónico en las páginas web del Ministerio de Sanidad, de GuíaSalud, de la RedETS, de Avalia-t y de otras agencias de evaluación y sociedades implicadas en el proyecto.
4. Publicación en revistas científicas.
5. Evaluación de la efectividad de la implementación, estableciendo sistemas de apoyo a la decisión clínica, integrando las recomendaciones del OPBE y los indicadores en los programas informáticos utilizados en los Servicios sanitarios.

7 Propuesta de indicadores de evaluación

Los indicadores son datos medidos que podemos utilizar como pauta para conocer y evaluar la calidad de distintas actividades. Es importante definir aquellos que permiten monitorizar la calidad del OPBE y su cumplimiento.

En este apartado se incluyen los propuestos por el grupo elaborador que permiten valorar diferentes aspectos de las recomendaciones de uso adecuado de pruebas y suplementos de vitamina D en población general. Estos se eligieron por cumplir características como la validez y la información que aportan.

EL objetivo de los indicadores propuestos es facilitar la implementación de las recomendaciones realizadas por el grupo de trabajo, ya que es importante conocer si se alcanzan los objetivos que se espera obtener con el cumplimiento del OPBE. Para cada uno de ellos se indica el criterio de calidad y se incluye una descripción operativa de los mismos, para garantizar la homogeneidad y la calidad de la información registrada.

El valor umbral se ha definido como un punto de corte de un determinado porcentaje. A continuación, proponemos aquí los siguientes grados de cumplimiento (tabla 13), proponiendo para el primer año un descenso de entre el 20-25 % en la determinación de VitD.

Tabla 13. Grados de cumplimiento y clasificación

% de cumplimiento	Calificación
≥ 90 %	Excelente
80-89 %	Bueno
60-79 %	Regular
40-59 %	Pobre
0-39 %	Muy pobre

Fuente: elaboración propia.

A continuación (tabla 14), se relacionan los indicadores propuestos.

Tabla 14. Indicadores propuestos

Tipo de indicador	Nombre del indicador	Dimensión de la calidad	Nivel asistencial
Estructura	Conocer a nivel del SNS los laboratorios con protocolo actualizado* para la petición de determinación de VitD.	>90 %	1 [†] y 2 [‡]
Proceso	Número de determinaciones de VitD solicitados en población general en AP y AH después de la publicación del OPBE.	80 %-90 %	1 y 2
Proceso	Gasto farmacéutico en suplementación con VitD en población general sana después de la publicación del OPBE.	>90 %	1 y 2

*Protocolo actualizado: protocolos desarrollados en los últimos años en base a la evidencia científica

†1: Atención primaria (AP),

‡2: Atención hospitalaria (AH)

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 15, vemos las fichas descriptivas de los indicadores anteriormente propuestos.

Tabla 15. Fichas de los indicadores propuestos

Laboratorios del SNS con protocolo actualizado para determinación de VitD	
Fórmula	$\frac{\text{Nº de laboratorios del SNS con protocolos específicos para la petición de determinación de VitD, solo a sujetos que tienen indicación}}{\text{Nº total de laboratorios del SNS que realizan determinación de VitD}} \times 100$
Inclusión y exclusión	El indicador incluye a todos los laboratorios de análisis que realicen determinaciones de valores de VitD Se excluyen aquellos laboratorios del SNS que no realicen determinaciones de valores de VitD
Fuente de datos	Gerencias de Áreas de Salud
Tipo indicador	Estructura
Ajuste de riesgos	No se contempla
Umbral	≥ 90 %

Número de determinaciones de VitD solicitados en AP para población general sana	
Fórmula	Nº de peticiones realizada por médicos de AP para la determinación de valores de VitD en población general sana un año después de la publicación del OPBE ----- x 100 Nº de peticiones realizada por médicos de AP para la determinación de valores de VitD en población general sana un año antes de la publicación del OPBE
Inclusión y exclusión	El indicador incluye a las personas sanas a las cuales se les ha solicitado valores de VitD y tienen menos de 70 años. Se excluye a las personas con previo déficit de VitD, con patologías susceptibles de déficit de VitD y personas mayores de 70 años
Fuente de datos	Historia clínica electrónica Sistema de registro de laboratorios del SNS
Tipo indicador	Proceso
Ajuste de riesgos	Excluir solicitudes realizadas desde Atención Hospitalaria
Umbral	80-90 % de reducción de solicitudes de VitD en AP en población general sana menor de 70 años, un año después de la publicación del OPBE
Número de determinaciones de VitD solicitados en AE para población general sana	
Fórmula	Nº de peticiones realizada por médicos de AE para la determinación de valores de VitD en población general sana un año después de la publicación del OPBE ----- x 100 Nº de peticiones realizada por médicos de AE para la determinación de valores de VitD en población general sana un año antes de la publicación del OPBE
Inclusión y exclusión	El indicador incluye a las personas sanas a las cuales se les ha solicitado valores de VitD y tienen menos de 70 años. Se excluye a las personas con previo déficit de VitD, con patologías susceptibles de déficit de VitD y personas mayores de 70 años
Fuente de datos	Historia clínica electrónica Sistema de registro de laboratorios del SNS
Tipo indicador	Proceso
Ajuste de riesgos	Excluir solicitudes realizadas desde Atención Primaria
Umbral	80-90 % de reducción de solicitudes de VitD en AE en población general sana menor de 70 años, un año después de la publicación del OPBE

Gasto farmacéutico en suplementación con VitD en población general sana	
Fórmula	$\frac{\text{Nº de recetas de suplementación de VitD realizada por facultativos del SNS un año después de la publicación del OPBE}}{\text{Nº de recetas de suplementación de VitD realizada por facultativos del SNS un año antes de la publicación del OPBE}} \times 100$
Inclusión y exclusión	El indicador incluye recetas de suplementos de VitD registradas en la historia clínica electrónica
Fuente de datos	Historia clínica electrónica
Tipo indicador	Proceso
Ajuste de riesgos	No se contempla
Umbral	>90 % de reducción de recetas de suplementos de VitD, un año después de la publicación del OPBE
Efectos adversos del suplemento de la VitD en población no indicada.	
Fórmula	$\frac{\text{Nº de pacientes que presentan registro de efectos adversos producido por suplementos de VitD un año después de la publicación del OPBE}}{\text{Nº de pacientes que presentan registro de efectos adversos producido por suplementos de VitD un año antes de la publicación del OPBE}} \times 100$
Inclusión y exclusión	El indicador incluye pacientes con efectos adversos producidos por suplementación de VitD
Fuente de datos	Historia clínica electrónica
Tipo indicador	Resultado
Ajuste de riesgos	No se contempla
Umbral	>90 % de reducción notificación de efectos adversos registrados por suplemento de VitD

Fuente: elaboración propia.

8 Actualización del OPBE

La actualización de las recomendaciones recogidas en el OPBE está prevista cada cinco años, sin que se descarte, en caso de ser necesario, una actualización anterior debida a nueva evidencia relevante.

Un año antes de su caducidad el equipo elaborador u otro, valorará la actualización teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- Identificación y valoración de nuevas evidencias relevantes
- Opinión de los elaboradores del OPBE
- Percepción de los usuarios
- Análisis del contexto (incluido COVID-19)

9 Líneas de investigación futuras

Los autores de este OPBE identificaron un gran número de incertidumbres en torno a:

- ¿Cuáles son los umbrales estándares de 25(OH)D para definir el déficit de vitamina D?
- ¿Cuáles son los grupos de riesgo de padecer déficit de vitamina D?
- ¿Cuál es la cantidad diaria recomendada de vitamina D en población general y en grupos de riesgo?
- ¿Cuál es la frecuencia adecuado para la monitorización de las concentraciones de vitamina D? (seguimiento del paciente, evitando las determinaciones en periodos de seguimiento muy corto y no justificado).
- ¿Cuáles son los efectos adversos del tratamiento con vitamina D en población general y en subgrupos de paciente?
- ¿Cuáles son los umbrales tóxicos de vitamina D?
- ¿Cuál es la relación coste efectividad del cribado de vitamina D en personas de alto riesgo (afectados por osteoporosis, sujetos con malabsorción, etc.)?
- ¿Cómo tratar a los pacientes sanos asintomáticos que llegan a la consulta con una determinación de VitD previa y que es deficiente?

Una prioridad particular son los ECAs rigurosos, a gran escala y aleatorizados para aumentar el nivel de evidencia sobre la VitD, tanto a nivel de resultados musculoesqueléticos como no esqueléticos, así como para identificar los puntos anteriormente expuestos.

Hay que destacar que una de las limitaciones encontrada para la extrapolación de recomendaciones es que los participantes, en su mayoría, no estaban reclutados para el estudio de la VitD y sus concentraciones séricas de [25(OH)D] como nivel de déficit no está definida en todos los estudios de la misma forma. Por lo tanto, los ECAs futuros deben estratificar a los participantes, a priori, para incluir individuos con concentraciones séricas de [25(OH)D] en lugar de confiar en el análisis de subgrupos secundarios.

Referencias bibliográficas

- 1 Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines, Gómez de Tejada Romero M, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez J, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. Rev Osteoporos Miner. 2011;3(1):53-4.
- 2 Navarro Valverde C, Quesada Gómez J. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? Rev Osteoporos Metab Miner. 2014;6(Supli 1):S5-10.
- 3 Busturia Jimeno M. Vitamina D: visión desde el laboratorio. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2012;3(suppl):39-45.
- 4 LeBlanc E, Chou R, Zakher B, Daeges M, Pappas M. Screening for Vitamin D Deficiency: Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2014. Informe N°. Evidence Synthesis No. 119. [consultado 24 jul 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0071094/>.
- 5 Torrubia B, Alonso I, López-Ramiro E, Mahillo I, De la Piedra C. Comparación entre dos inmunoensayos automatizados por quimioluminiscencia para la cuantificación de 25(OH) vitamina D Rev Osteoporos Metab Miner. 2016;8(2):70-4.
- 6 Gómez de Tejada Romero M, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jodar Gimeno E, Quesada Gómez J, Cancelo Hidalgo M, et al. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamin D. Rev Osteoporos Metab Miner. 2011;3:53-64.
- 7 Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;64(51):7-14.
- 8 Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand:

a position statement. *Med J Aust.* 2012;196(11):686-7. PubMed PMID: 22708765.

- 9 Smith H. Guideline on Diagnosis & Management of Vitamin D Deficiency for Non-Specialists in Primary Care [Internet]. West Bromwich: Lancashire Medicines Management Group; 2013. [consultado 27 mar 2019]. Disponible en: <http://www.lancsmmg.nhs.uk/wp-content/uploads/sites/3/2013/04/Diagnosis-and-Management-of-Vitamin-D-Deficiency-for-Non-Specialists-in-Primary-Care-Version-21.pdf>.
- 10 Keeney JT, Butterfield DA. Vitamin D deficiency and Alzheimer disease: Common links. *Neurobiology of Disease.* 2015;84:84-98.
- 11 Trincado P. Hipovitaminosis D. *Rev Med Clin Condes.* 2013;24(5):813-7.
- 12 Bajaj A, Stone KL, Peters K, Parimi N, Barrett-Connor E, Bauer D, et al. Circulating vitamin D, supplement use, and cardiovascular disease risk: the MrOS Sleep Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;99(9):3256-62. PubMed PMID: 24670083.
- 13 Vitezova A, Cartolano NS, Heeringa J, Zillikens MC, Hofman A, Franco OH, et al. Vitamin D and the risk of atrial fibrillation - The Rotterdam study. *PLoS ONE.* 2015;10 (5)(e0125161).
- 14 Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH, Sattar N. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circulation: Heart Failure.* 2014;7(5):732-9. PubMed PMID: 25104043.
- 15 Judd SE, Morgan CJ, Panwar B, Howard VJ, Wadley VG, Jenny NS, et al. Vitamin D deficiency and incident stroke risk in community-living black and white adults. *International Journal of Stroke.* 2016;11(1):93-102. PubMed PMID: 26763025.
- 16 Schenk JM, Till CA, Tangen CM, Goodman PJ, Song X, Torkko KC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of prostate cancer: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(8):1484-93. PubMed PMID: 25085836.
- 17 Chandler PD, Buring JE, Manson JE, Giovannucci EL, Moorthy MV, Zhang S, et al. Circulating vitamin D levels and risk of colorectal cancer

in women. *Cancer Prevention Research*. 2015;8(8):675-82. PubMed PMID: 25813525.

- 18 Jamshidinaeini Y, Akbari ME, Abdollahi M, Ajami M, Davoodi SH. Vitamin D Status and Risk of Breast Cancer in Iranian Women: A Case-Control Study. *Journal of the American College of Nutrition*. 2016;35(7):639-46. PubMed PMID: 27331363.
- 19 Kim Y, Franke AA, Shvetsov YB, Wilkens LR, Cooney RV, Lurie G, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D3 is associated with decreased risk of postmenopausal breast cancer in whites: A nested case-control study in the multiethnic cohort study. *BMC Cancer*. 2014;14 (1) (no pagination) (29). PubMed PMID: 52967301.
- 20 Qin B, Moorman PG, Alberg AJ, Barnholtz-Sloan JS, Bondy M, Cote ML, et al. Dairy, calcium, vitamin D and ovarian cancer risk in African-American women. *Br J Cancer*. 2016;115(9):1122-30. PubMed PMID: 27632371.
- 21 McDonnell SL, Baggerly C, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations ≥ 40 ng/ml Are Associated with $>65\%$ Lower Cancer Risk: Pooled Analysis of Randomized Trial and Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152441. PubMed PMID: 27049526.
- 22 Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, Pisinger C, Jorgensen T, Roswall N, et al. Prospective population-based study of the association between serum 25-hydroxyvitamin-D levels and the incidence of specific types of cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2014;23(7):1220-9. PubMed PMID: 24789846.
- 23 Duval GT, Pare PY, Gautier J, Walrand S, Dinomais M, Annweiler C. Vitamin D and the Mechanisms, Circumstances and Consequences of Falls in Older Adults: A Case-Control Study. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(10):1307-13. PubMed PMID: 29188894.
- 24 Rothenbacher D, Klenk J, Denking MD, Herbolsheimer F, Nikolaus T, Peter R, et al. Prospective evaluation of renal function, serum vitamin D level, and risk of fall and fracture in community-dwelling elderly subjects. *Osteoporos Int*. 2014;25(3):923-32. PubMed PMID: 24221451.
- 25 Julian C, Lentjes MA, Huybrechts I, Luben R, Wareham N, Moreno LA, et al. Fracture Risk in Relation to Serum 25-Hydroxyvitamin D and Physical Activity: Results from the EPIC-Norfolk Cohort Study.

- PLoS ONE [Revista en línea]. 2016;11(10):e0164160. PubMed PMID: 27749911.
- 26 Maier GS, Seeger JB, Horas K, Roth KE, Kurth AA, Maus U. The prevalence of vitamin D deficiency in patients with vertebral fragility fractures. *Bone & Joint Journal*. 2015;97-B(1):89-93. PubMed PMID: 25568419.
 - 27 Williams BR, Thomas AJ, Collier RC, Boffeli TJ, Anderson SA. Vitamin D Levels Do Not Predict Risk of Metatarsal Fractures. *Foot & Ankle Specialist*. 2018;11(1):37-43. PubMed PMID: 28367641.
 - 28 Karatas A, Acar Yuceant G, Yuce T, Haci C, Cebi IT, Salviz M. Association of Benign Paroxysmal Positional Vertigo with Osteoporosis and Vitamin D Deficiency: A Case Controlled Study. *The Journal of International Advanced Otology*. 2017;13(2):259-65. PubMed PMID: 28274898.
 - 29 Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):827-33. PubMed PMID: 27049238.
 - 30 Buchebner D, McGuigan F, Gerdhem P, Ridderstrale M, Akesson K. Association Between Hypovitaminosis D in Elderly Women and Long- and Short-Term Mortality-Results from the Osteoporotic Prospective Risk Assessment Cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(5):990-7. PubMed PMID: 27225355.
 - 31 Daraghmeh AH, Bertoia ML, Al-Qadi MO, Abdulbaki AM, Roberts MB, Eaton CB. Evidence for the vitamin D hypothesis: The NHANES III extended mortality follow-up. *Atherosclerosis*. 2016;255:96-101. PubMed PMID: 27855294.
 - 32 Formiga F, Ferrer A, Megido MJ, Boix L, Contra A, Pujol R, et al. Low serum vitamin D is not associated with an increase in mortality in oldest old subjects: the Octabaix three-year follow-up study. *Gerontology*. 2014;60(1):10-5. PubMed PMID: 23689215.
 - 33 Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0170791. PubMed PMID: 28207791.

- 34 Leu Agelii M, Lehtinen-Jacks S, Zetterberg H, Sundh V, Bjorkelund C, Lissner L. Low vitamin D status in relation to cardiovascular disease and mortality in Swedish women - Effect of extended follow-up. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(12):1143-51. PubMed PMID: 29170060.
- 35 Samefors M, Ostgren CJ, Molstad S, Lannering C, Midlov P, Tengblad A. Vitamin D deficiency in elderly people in Swedish nursing homes is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(5):667-75. PubMed PMID: 24520134.
- 36 Sun YQ, Langhammer A, Skorpen F, Chen Y, Mai XM. Serum 25-hydroxyvitamin D level, chronic diseases and all-cause mortality in a population-based prospective cohort: the HUNT Study, Norway. *BMJ Open.* 2017;7(6):e017256. PubMed PMID: 28674149.
- 37 Wong G, Lim WH, Lewis J, Craig JC, Turner R, Zhu K, et al. Vitamin D and cancer mortality in elderly women. *BMC Cancer.* 2015;15:106. PubMed PMID: 25884436.
- 38 Andro M, Delluc A, Moineau MP, Tromeur C, Gouillou M, Lacut K, et al. Serum levels of 25(OH)D are not associated with venous thromboembolism in the elderly population. A case-control study. *Thrombosis & Haemostasis.* 2016;115(1):169-75. PubMed PMID: 26538494.
- 39 Folsom AR, Roetker NS, Rosamond WD, Heckbert SR, Basu S, Cushman M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of venous thromboembolism: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal of Thrombosis & Haemostasis.* 2014;12(9):1455-60. PubMed PMID: 25039645.
- 40 Goodwill AM, Szoek C. A Systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(10):2161-8. PubMed PMID: 28758188.
- 41 Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology.* 2014;83(10):920-8.
- 42 Moon JH, Lim S, Han JW, Kim KM, Choi SH, Kim KW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of mild cognitive impairment and dementia: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(1):36-42. PubMed PMID: 602688523.

- 43 Olsson E, Byberg L, Karlstrom B, Cederholm T, Melhus H, Sjogren P, et al. Vitamin D is not associated with incident dementia or cognitive impairment: an 18-y follow-up study in community-living old men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;105(4):936-43. PubMed PMID: 28202477.
- 44 Annweiler C, Drouet M, Duval GT, Pare PY, Leruez S, Dinomais M, et al. Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2016;88:101-12. PubMed PMID: 27105707.
- 45 Epstein D, Kvanta A, Lindqvist PG. Vitamin D Deficiency in Patients with Central Retinal Vein Occlusion: a Case Control Study. *Curr Eye Res*. 2017;42(3):448-51. PubMed PMID: 27348601.
- 46 Goncalves A, Milea D, Gohier P, Jallet G, Leruez S, Baskaran M, et al. Serum vitamin D status is associated with the presence but not the severity of primary open angle glaucoma. *Maturitas*. 2015;81(4):470-4. PubMed PMID: 26059919.
- 47 Izumaru K, Ninomiya T, Nagata M, Usui T, Yoshida D, Yonemoto K, et al. Serum 1,25-dihydroxyvitamin d and the development of kidney dysfunction in a Japanese community. *Circ J*. 2014;78(3):732-7. PubMed PMID: 24351652.
- 48 Sahin I, Gungor B, Can MM, Avci, II, Guler GB, Okuyan E, et al. Lower blood vitamin D levels are associated with an increased incidence of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Can J Cardiol*. 2014;30(4):428-33. PubMed PMID: 24680172.
- 49 van den Berg KS, Marijnissen RM, van den Brink RH, Naarding P, Comijs HC, Oude Voshaar RC. Vitamin D deficiency, depression course and mortality: Longitudinal results from the Netherlands Study on Depression in Older persons (NESDO). *Journal of Psychosomatic Research*. 2016;83:50-6. PubMed PMID: 27020077.
- 50 Joo MH, Han MA, Park SM, Shin HH. Vitamin D Deficiency among Adults with History of Pulmonary Tuberculosis in Korea Based on a Nationwide Survey. *International Journal of Environmental Research & Public Health* [Revista en línea]. 2017;14(4):10. PubMed PMID: 28394278.

- 51 Karacin O, Mutlu I, Kose M, Celik F, Kanat-Pektas M, Yilmazer M. Serum vitamin D concentrations in young Turkish women with primary dysmenorrhea: A randomized controlled study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(1):58-63. PubMed PMID: 29458904.
- 52 Vatankhah V, Lotfizadeh M, Iranpoor H, Jafari F, Khazraei H. Comparison vitamin D serum levels in allergic rhinitis patients with normal population. *Revue francaise d'allergologie* [Internet]. 2016; 56(7-8):[539-43 pp.]. Disponible en: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/547/CN-01290547/frame.html>.
- 53 Sadeghian M, Saneei P, Siassi F, Esmailzadeh A. Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. *Nutrition.* 2016;32(5):505-14. PubMed PMID: 26837598.
- 54 Zhou J, Huang P, Liu P, Hao Q, Chen S, Dong B, et al. Association of vitamin D deficiency and frailty: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2016;94:70-6. PubMed PMID: 27823748.
- 55 Baron JA, Barry EL, Mott LA, Rees JR, Sandler RS, Snover DC, et al. A Trial of Calcium and Vitamin D for the Prevention of Colorectal Adenomas. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1519-30. PubMed PMID: 26465985.
- 56 Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Krstic G, Wetterslev J, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 (6):CD007469. PubMed PMID: 24953955.
- 57 Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E, et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(12):1234-43. PubMed PMID: 28350929.
- 58 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. PubMed PMID: 30415629.
- 59 Abdulridha MK, Abdulaali AR, Arif IS. Modulation of endogenous angiotensin II, systolic, and diastolic blood pressure in hypovitaminosis D patients with cardiovascular risk after oral Vitamin D3 supplementation. *Int J Res Pharm Sci.* 2018;9(4):1382-92.

- 60 Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, Curhan GC, Fisher ND, Forman JP. Effect of Vitamin D on Endothelial Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Hypertens*. 2017;30(2):124-9. PubMed PMID: 28077419.
- 61 Chacko SJ, Pauwaa S, Barengolts E, Ciubotaru I, Kansal MM. Vitamin D Attenuates Left Atrial Volume Changes in African American Males with Obesity and Prediabetes. *Echocardiography*. 2016;33(5):681-5. PubMed PMID: 26711179.
- 62 Golzarand M, Shab-Bidar S, Koochakpoor G, Speakman JR, Djafarian K. Effect of vitamin D3 supplementation on blood pressure in adults: An updated meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(8):663-73. PubMed PMID: 27287826.
- 63 Kubiak J, Thorsby PM, Kamycheva E, Jorde R. Vitamin D supplementation does not improve CVD risk factors in vitamin D-insufficient subjects. *Endocr Connect*. 2018;7(6):840-9. PubMed PMID: 29764903.
- 64 Ramly M, Ming MF, Chinna K, Suboh S, Pendek R. Effect of vitamin D supplementation on cardiometabolic risks and health-related quality of life among urban premenopausal women in a tropical country--a randomized controlled trial. *PLoS ONE* [Internet]. 2014;9(10):[e110476 p.]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0110476>.
- 65 Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: A randomized clinical trial. *JAMA Cardiology*. 2017;2(6):608-16.
- 66 Shu L, Huang K. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure parameters in patients with vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(7):488-96.
- 67 Sluyter JD, Camargo CA, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Khaw KT, et al. Effect of Monthly, High-Dose, Long-Term Vitamin D on Lung Function: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2017;9(12):13. PubMed PMID: 29236049.
- 68 Wu L, Sun D. Effects of calcium plus vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2017;31(9):547-54. PubMed PMID: 28230063.

- 69 Zaleski A, Panza G, Swales H, Arora P, Newton-Cheh C, Wang T, et al. High-Dose versus Low-Dose Vitamin D Supplementation and Arterial Stiffness among Individuals with Prehypertension and Vitamin D Deficiency. *Dis Markers*. 2015;918968. PubMed PMID: 26451070.
- 70 Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):847-58. PubMed PMID: 30293909.
- 71 Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Poloni PF, Schmitt EB, 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. PubMed PMID: 26554884.
- 72 Guirguis-Blake JM, Michael YL, Perdue LA, Coppola EL, Beil TL. Interventions to Prevent Falls in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(16):1705-16. PubMed PMID: 29710140.
- 73 Kahwati L, Palmieri Weber R, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2018. Informe N°.: Evidence Synthesis No. 160. [consultado 20 ene 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525398/>.
- 74 Aloia J, Fazzari M, Islam S, Mikhail M, Shieh A, Katumuluwa S, et al. Vitamin D Supplementation in Elderly Black Women Does Not Prevent Bone Loss: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res*. 2018;33(11):1916-22. PubMed PMID: 29905969.
- 75 Nahas-Neto J, Cangussu LM, Orsatti CL, Bueloni-Dias FN, Poloni PF, Schmitt EB, et al. Effect of isolated vitamin D supplementation on bone turnover markers in younger postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2018;29(5):1125-33. PubMed PMID: 29450585.
- 76 Smith LM, Gallagher JC, Kaufmann M, Jones G. Effect of increasing doses of vitamin D on bone mineral density and serum N-terminal

- telo peptide in elderly women: a randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2018;284(6):685-93. PubMed PMID: 30137647.
- 77 Trautvetter U, Neef N, Leiterer M, Kiehntopf M, Kratzsch J, Jahreis G. Effect of calcium phosphate and vitamin D(3) supplementation on bone remodelling and metabolism of calcium, phosphorus, magnesium and iron. *Nutr J.* 2014;13:6. PubMed PMID: 24438153.
 - 78 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.
 - 79 Gao LH, Zhu WJ, Liu YJ, Gu JM, Zhang ZL, Wang O, et al. Physical performance and life quality in postmenopausal women supplemented with Vitamin D: a two-year prospective study. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36(9):1065-73. PubMed PMID: 26279157.
 - 80 Hansen K, Johnson R, Chambers K, Johnson M, Lemon C, Vo T, et al. Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(10):1612-21.
 - 81 Knutsen KV, Madar AA, Lagerl v P, Brekke M, Raastad T, Stene LC, et al. Does vitamin D improve muscle strength in adults? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among ethnic minorities in Norway. *Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2014;99(1):194-202. PubMed PMID: CN-00979257.
 - 82 Saha S, Goswami R, Ramakrishnan L, Vishnubhatla S, Mahtab S, Kar P, et al. Vitamin D and calcium supplementation, skeletal muscle strength and serum testosterone in young healthy adult males: Randomized control trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(2):217-26. PubMed PMID: 29095521.
 - 83 Suebthawinkul C, Panyakhamlerd K, Yotnuengnit P, Suwan A, Chaiyasit N, Taechakraichana N. The effect of vitamin D2 supplementation on muscle strength in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Climacteric.* 2018;21(5):491-7. PubMed PMID: CN-01651817.
 - 84 Vaes AMM, Tieland M, Toussaint N, Nilwik R, Verdijk LB, van Loon LJC, et al. Cholecalciferol or 25-Hydroxycholecalciferol Supplementation Does Not Affect Muscle Strength and Physical Performance in Prefrail

and Frail Older Adults. *J Nutr.* 2018;148(5):712-20. PubMed PMID: 30053278.

- 85 Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott LS, Black AJ, Reid DM, et al. A parallel group double-blind RCT of vitamin D3 assessing physical function: is the biochemical response to treatment affected by overweight and obesity? *Osteoporosis International.* 2014;25(1):305-15. PubMed PMID: 23982800.
- 86 Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 (1):CD007470. PubMed PMID: 24414552.
- 87 Knutsen KV, Madar AA, Brekke M, Meyer HE, Natvig B, Mdala I, et al. Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway. *Pain.* 2014;155(12):2591-8. PubMed PMID: 25261164.
- 88 Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 (5):CD007771. PubMed PMID: 25946084.
- 89 Ginde AA, Blatchford P, Breese K, Zarrabi L, Linnebur SA, Wallace JI, et al. High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(3):496-503. PubMed PMID: 27861708.
- 90 Goodall EC, Granados AC, Luinstra K, Pullenayegum E, Coleman BL, Loeb M, et al. Vitamin D3 and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2014;14:273. PubMed PMID: 24885201.
- 91 Martineau AR, Hanifa Y, Witt KD, Barnes NC, Hooper RL, Patel M, et al. Double-blind randomised controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of acute respiratory infection in older adults and their carers (ViDiFlu). *Thorax.* 2015;70(10):953-60. PubMed PMID: 26063508.
- 92 Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Rapid review: Vitamin D and acute respiratory tract infections. London: SACN; 2020

- 93 Simpson S, van der Mei I, Stewart N, Blizzard L, Prudence Tettey & Bruce Taylor. Weekly cholecalciferol supplementation results in significant reductions in infection risk among the vitamin D deficient: results from the CIPRIS pilot RCT. *BMC Nutr.* 2015; 1:7.
- 94 Tran B, Armstrong BK, Ebeling PR, English DR, Kimlin MG, van der Pols JC, et al. Effect of vitamin D supplementation on antibiotic use: a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2014;99(1):156-61. PubMed PMID: CN-00961035.
- 95 Barker T, Rogers VE, Levy M, Templeton J, Goldfine H, Schneider ED, et al. Supplemental vitamin D increases serum cytokines in those with initially low 25-hydroxyvitamin D: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Cytokine.* 2015;71(2):132-8. PubMed PMID: 25461390.
- 96 Jamka M, Wozniwicz M, Walkowiak J, Bogdanski P, Jeszka J, Stelmach-Mardas M. The effect of vitamin D supplementation on selected inflammatory biomarkers in obese and overweight subjects: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2016;55(6):2163-76. PubMed PMID: 26538075.
- 97 Sinha-Hikim I, Duran P, Shen R, Lee M, Friedman TC, Davidson MB. Effect of long term vitamin D supplementation on biomarkers of inflammation in Latino and African-American subjects with pre-diabetes and hypovitaminosis D. *Horm Metab Res.* 2015;47(4):280-3. PubMed PMID: 25011019.
- 98 Waterhouse M, Tran B, Ebeling PR, English DR, Lucas RM, Venn AJ, et al. Effect of vitamin D supplementation on selected inflammatory biomarkers in older adults: a secondary analysis of data from a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* 2015;114(5):693-9. PubMed PMID: 26206095.
- 99 Chandler PD, Giovannucci EL, Scott JB, Bennett GG, Ng K, Chan AT, et al. Null association between vitamin D and PSA levels among black men in a vitamin D supplementation trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention.* 2014;23(9):1944-7. PubMed PMID: 24974387.
- 100 Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, Schwetz V, Pachernegg O, Heijboer AC, et al. Vitamin D and Testosterone in Healthy Men: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):4292-302. PubMed PMID: 28938446.

- 101 Blondon M, Rodabough RJ, Budrys N, Johnson KC, Berger JS, Shikany JM, et al. The effect of calcium plus vitamin D supplementation on the risk of venous thromboembolism: from the women's health initiative randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):988-98. PubMed PMID: CN-01083920.
- 102 Scragg R, Waayer D, Stewart AW, Lawes CMM, Toop L, Murphy J, et al. The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:318-25.
- 103 Gallagher JC, Smith LM, Yalamanchili V. Incidence of hypercalciuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium supplementation in older women. *Menopause.* 2014;21(11):1173-80.
- 104 McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, Fisher N, Forman JP. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *Journal of hypertension.* 2017;35(4):822-9. PubMed PMID: 28033130.
- 105 Nygaard B, Frandsen NE, Brandi L, Rasmussen K, Oestergaard OV, Oedum L, et al. Effects of high doses of cholecalciferol in normal subjects: A randomized double-blinded, placebo- Controlled trial. *PLoS ONE.* 2014;9 (8) (no pagination)(e102965).
- 106 Jódar Gimeno E. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D. Guías internacionales y nacionales. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6(Supl 1):S19-22.
- 107 Jorde R, Kubiak J, Svartberg J, Fuskevag OM, Figenschau Y, Martinaityte I, et al. Vitamin D supplementation has no effect on cognitive performance after four months in mid-aged and older subjects. *J Neurol Sci.* 2019;396:165-71. PubMed PMID: 30472553.
- 108 Pettersen JA. Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition?: a randomized trial in healthy adults. *Experimental Gerontology.* 2017;90:90-7. PubMed PMID: CN-01340582.
- 109 Knutsen KV, Madar AA, Brekke M, Meyer HE, Eggemoen AR, Mdala I, et al. Effect of vitamin D on thyroid autoimmunity: a randomized, double-blind, controlled trial among ethnic minorities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;1(5):470-9.

- 110 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. *Endocrine Practice*. 2015;21(6):604-12. PubMed PMID: 25716637.
- 111 Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, Schirmer H, Joakimsen RM, Njolstad 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. PubMed PMID: 26829443.
- 112 Mitchell DM, Leder BZ, Cagliero E, Mendoza N, Henao MP, Hayden DL, et al. Insulin secretion and sensitivity in healthy adults with low vitamin D are not affected by high-dose ergocalciferol administration: a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;102(2):385-92. PubMed PMID: 26156733.
- 113 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, Obesity & Metabolism*. 2017;19(1):133-41. PubMed PMID: 27717236.
- 114 Mousa A, Naderpoor N, de Courten MP, Teede H, Kellow N, Walker K, et al. Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D-deficient, overweight or obese adults: a randomized placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;105(6):1372-81. PubMed PMID: 28490514.
- 115 Oosterwerff MM, Eekhoff EM, Van Schoor NM, Boeke AJ, 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. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;100(1):152-60. PubMed PMID: 24898240.
- 116 Osati S, Homayounfar R, Hajifaraji M. Metabolic effects of vitamin D supplementation in vitamin D deficient patients (a double-blind clinical trial). *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2016;10(2 Suppl 1):S7-S10. PubMed PMID: 27094871.
- 117 Sun X, Cao ZB, Tanisawa K, Ito T, Oshima S, Higuchi M. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in Japanese adults: a

- secondary analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutrition research (new york, NY)*. 2016;36(10):1121-9. PubMed PMID: CN-01248787.
- 118 Tepper S, Shahar DR, Geva D, Ish-Shalom S. Differences in homeostatic model assessment (HOMA) values and insulin levels after vitamin D supplementation in healthy men: a double-blind randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2016;18(6):633-7. PubMed PMID: 26890031.
 - 119 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). PubMed PMID: CN-01366601.
 - 120 Zuk A, Fitzpatrick T, Rosella LC. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Inflammatory Markers and Glycemic Measures among Overweight or Obese Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE [Revista en línea]*. 2016;11(4):e0154215. PubMed PMID: 27116227.
 - 121 Patil R, Karinkanta S, Tokola K, Kannus P, Sievänen H, Uusi-Rasi K. Effects of Vitamin D and Exercise on the Wellbeing of Older Community-Dwelling Women: a Randomized Controlled Trial. *Gerontology*. 2016;62(4):401-8. PubMed PMID: CN-01165808.
 - 122 Mason C, de Dieu Tapsoba J, Duggan C, Wang CY, Korde L, McTiernan A. Repletion of vitamin D associated with deterioration of sleep quality among postmenopausal women. *Preventive Medicine*. 2016;93:166-70.
 - 123 Grupo de trabajo sobre Guías de Práctica Clínica. Elaboración de Guías del Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud: Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; Zaragoza: Guía Salud. 2016. [consultado 27 jul 2018]. Disponible en: http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/Capitulos/completo.pdf.
 - 124 Comet Cortés P, Salcedo Fernández F. Guía metodológica para la elaboración de protocolos basados en la evidencia [Internet]. Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; Servicio Aragonés de Salud. 2009. [consultado 27 jul 2018]. Disponible en: <http://www.ics.aragon.es/awgc/contenido.detalle.do?idContenido=1431&vienede=null>.

- 125 Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. [consultado 27 jul 2018]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.11940/9007>.
- 126 The GRADE working group. Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations [Internet]. [consultado 27 jul 2018]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>.
- 127 Donabedian A, Ann Arbor M. Explorations in Quality Assessment and Monitoring. The Definition of Quality and Approaches to Its Assessment. 1: Health administration press; 1980.
- 128 Aguilar del Rey F. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. Med Clin (Barc). 2014;142(3):125-31.
- 129 Dusso A. El sistema hormonal de la vitamina D: lo que sabemos y lo que nos queda por saber. Nefrología Sup Ext. 2011;2(5):37-43.
- 130 Working Group on Vitamin D. Vitamin D and Health. London: Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN); 2016. [consultado 24 jul 2020]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition>.
- 131 BEDCA Base de Datos Española de Composición de Alimentos [Base de datos en línea]. Madrid: Agencia española de seguridad alimentaria y nutrición; 2006. [Consultado 27 jul 2020]. Listado de alimentos de la consulta, Vitamina D. Disponible en: <https://www.bedca.net/bdpub/index.php>.
- 132 Alimentos con vitaminas. Alimentos para una dieta rica en vitamina. Alimentos ricos en vitamina D [Internet]. [consultado 13 may 2019]. Disponible en: <https://alimentosvitaminas.com/alimentos-vitamina-d>.
- 133 Comisión Autonómica Central de Farmacia e Terapéutica. Vitamina D: Recomendacións de uso na poboación xeral [Documento Interno]. 2018.
- 134 Fernández Moreno A, Donnay Candil S, Beamud Lagos M. Cambios estacionales en las concentraciones séricas de vitamina D en pacientes

atendidos en un Centro de Salud. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2012;4(2):63-8.

- 135 Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment [Internet]. UpToDate; 2019 [consultado 20 may 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment>.
- 136 Holick MF. Vitamin D: Evolutionary, Physiological and Health Perspectives. *Current Drug Targets.* 2011;12(1):4-18.
- 137 Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter GD, Chlebna-Sokol D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319-27.
- 138 Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:466-79.
- 139 Ross A, Manson J, Abrams S, Aloia J, Brannon P, Clinton S, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8.
- 140 Cardiff & Vale University Health Board. Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Children and Adults Guidelines [Internet]. Cardif: Cardiff and Vale UHB; 2016. [consultado 27 mar 2019]. Disponible en: <http://www.cardiffandvaleuhb.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1143/UHB205%20V2%20January%2016.pdf>.
- 141 Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Manual de codificación. CIE-10-ES Diagnósticos. Unidad Técnica de Codificación CIE-10-ES. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. [consultado 20 ene 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/UT_MANUAL_DIAG_2016_prov1.pdf.
- 142 van Schoor N, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):671-80.
- 143 Urgell R, Alfayate R, Ferrer M, Granada E, Álvarez E, Berlanga G, et al. Recomendaciones para la valoración bioquímica del estatus

de vitamina D. Posicionamiento de la Comisión de Hormonas de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML). Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML); 2019. Informe N°.: Rec Vit D. Versión 1. A. [consultado 23 dic 2020]. Disponible en: <https://seqc.es/docs/Comisiones/Hormonas/Rec%20Vit%20D.pdf>.

- 144 Vitamina D: evidencias y controversias. Infac. 2012;20(2):7-12.
- 145 Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. [consultado 27 mar 2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-2-2019-vitamina-D.htm.
- 146 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. PubMed PMID: 28935701.
- 147 Sun Q, Pan A, Hu F, Manson J, Rexrode K. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk for stroke: a prospective study and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(6):1470-7.
- 148 Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):76-89.
- 149 Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos T. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011; 155(12):827-38.
- 150 Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd M, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer*. 2011;128(6):1414-24.
- 151 Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis J. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ*. 2014;348:1-19.

- 152 Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(2):113-25. PubMed PMID: 19392870.
- 153 Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur J Cancer.* 2010;46(12):2196-205.
- 154 Eliassen A, Spiegelman D, Hollis B, Horst R, Willett W, Hankinson S. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res.* 2011;13(3):R50.
- 155 Chung M, Balk M, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, et al. Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes. AHRQ Publication No. 09-E015. Rockville, MD: Agency for healthcare Research and Quality. 2009. [consultado 2019]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/vitadcal/vitadcal.pdf>.
- 156 Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(1):91-100. PubMed PMID: 22170374.
- 157 Dror Y, Givon SM, Hoshen M, Feldhamer I, Balicer RD, Feldman BS. Vitamin D levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a nonlinear association. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):2160-7. PubMed PMID: 23533239.
- 158 Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2644-52. PubMed PMID: 22573406.
- 159 Sempos C, Durazo-Arvizu R, Dawson-Hughes B, Yetley E, Looker A, Schleicher R, et al. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):3001-9.
- 160 Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kiefte-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ.* 2014;348:g1903. PubMed PMID: 24690623.

- 161 Maddock J, Berry DJ, Geoffroy MC, Power C, Hypponen E. Vitamin D and common mental disorders in mid-life: cross-sectional and prospective findings. *Clin Nutr.* 2013;32(5):758-64. PubMed PMID: 23395104.
- 162 Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, Vazzana R, Bandinelli S, Guralnik JM, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3225-33. PubMed PMID: 20444911.
- 163 Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(22):1581-91. PubMed PMID: 19001601.
- 164 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. PubMed PMID: 16481636.
- 165 Centro Cochrane Iberoamericano, trad. Manual cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, versión 5.1.0 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [actualizado mar 2011; consultado 18 jul 2020]. Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
- 166 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 Decalys II study. *Osteoporos Int.* 2002;13(3):257-64. PubMed PMID: 11991447.
- 167 Lips P, Graafmans W, Ooms M, al. e. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996;124(4):400-6.
- 168 Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2000;15(6):1113-8. PubMed PMID: 10841179.
- 169 Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling

- older individuals. *Osteoporos Int*. 2009;20(2):315-22. PubMed PMID: 18629569.
- 170 Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354(7):669-83. PubMed PMID: 16481635.
 - 171 Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2003;18(2):343-51. PubMed PMID: 12568412.
 - 172 Kärkkäinen M, Tuppurainen M, Salovaara K, al. e. Does daily vitamin D 800 IU and calcium 1000 mg supplementation decrease the risk of falling in ambulatory women aged 65-71 years? A 3-year randomized population-based trial (OSTPRE-FPS). *Maturitas*. 2010;65(4):359-65.
 - 173 Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott L, Black AJ, Mavroeidi A, et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3557-68. PubMed PMID: 22865902.
 - 174 Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(15):1600-12. PubMed PMID: 29677308.
 - 175 Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Interventions to Prevent Falls in Community-Dwelling Older Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319(16):1696-704. PubMed PMID: 29710141.
 - 176 Lips P, Binkley N, Pfeifer M, Recker R, Samanta S, Cohn DA, et al. Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D(3) 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. PubMed PMID: 20130093.
 - 177 Gallagher JC, Sai A, Templin T, 2nd, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(6):425-37. PubMed PMID: 22431675.

- 178 Brazier M, Grados F, Kamel S, Mathieu M, Morel A, Maamer M, et al. Clinical and laboratory safety of one year's use of a combination calcium + vitamin D tablet in ambulatory elderly women with vitamin D insufficiency: results of a multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2005;27:1885-93.
- 179 Gallagher JC, Jindal PS, Smith LM. Vitamin D supplementation in young White and African American women. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):173-81. PubMed PMID: 23761326.
- 180 Gallagher JC, Peacock M, Yalamanchili V, Smith LM. Effects of vitamin D supplementation in older African American women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1137-46. PubMed PMID: 23386641.
- 181 Grimnes G, Figenschau Y, Almas B, Jorde R. Vitamin D, insulin secretion, sensitivity, and lipids: results from a case-control study and a randomized controlled trial using hyperglycemic clamp technique. *Diabetes.* 2011;60(11):2748-57. PubMed PMID: 21911741.
- 182 Kärkkäinen M, Tuppurainen M, Salovaara K, Sandini L, Rikkonen T, Sirola J, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in women aged 65-71 years: a 3-year randomized population-based trial (OSTPRE-FPS). *Osteoporos Int.* 2010;21(12):2047-55. PubMed PMID: 20204604.
- 183 Krieg MA, Jacquet AF, Bremgartner M, Cuttelod S, Thiebaud D, Burckhardt P. Effect of supplementation with vitamin D3 and calcium on quantitative ultrasound of bone in elderly institutionalized women: a longitudinal study. *Osteoporos Int.* 1999;9(6):483-8. PubMed PMID: 10624454.
- 184 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. PubMed PMID: 19221190.
- 185 De Boer I, Tinker L, Connelly S, al. e. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care.* 2008;31(4):701-7.
- 186 Kjaergaard M, Waterloo K, Wang CE, Almas B, Figenschau Y, Hutchinson MS, et al. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested

case-control study and randomised clinical trial. Br J Psychiatry. 2012;201(5):360-8. PubMed PMID: 22790678.

- 187 Arvold DS, Odean MJ, Dornfeld MP, Regal RR, Arvold JG, Karwoski GC, et al. Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial. Endocr Pract. 2009;15(3):203-12. PubMed PMID: 19364687.

Anexos

Anexo 1. Declaración de conflictos de interés

Cada una de las personas participantes en la elaboración y revisión del OPBE ha realizado una declaración de intereses sobre la materia que se trata en el OPBE, sometida posteriormente a evaluación por parte del grupo coordinador.

En la siguiente tabla se muestra de forma resumida la declaración de intereses de cada uno de ellos. Las declaraciones de intereses completas se encuentran disponibles (a petición) para su consulta en [avalia-t](#).

Autor	Conflicto
Silvia Sandra Abelleira Ramos	Sin conflicto
María Carmen Blas Fraga	Sin conflicto
Rosendo Bugarín González	Sin conflicto
Rosa Burgo López	Sin conflicto
Carmen Casal Llorente	Sin conflicto
Jesús Calviño Varela	Sin conflicto
Manuel Castro Pazos	Sin conflicto
José Antonio Díaz Peromingo	Sin conflicto
María José Faraldo Vallés	Sin conflicto
Begoña Graña Suárez	Sin conflicto
María del Carmen Maceira Rozas	Sin conflicto
Ana Belén Mariño Prol	Sin conflicto
Xoan Miguéns Vázquez	Sin conflicto
Susana Romero Yuste	Sin conflicto
Leonor Varela Lema	Sin conflicto

Anexo 2. Preguntas a responder

Pregunta 1: ¿Cuál es la asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D y los resultados en salud en población general sana? Resultados en: mortalidad, cáncer, fracturas, caídas, enfermedad cardiovascular, diabetes, depresión, funcionamiento cognitivo, estado funcional, etc.

Pregunta 2: ¿Cuál es la efectividad de la vitamina D, en variables duras/ finales, incluyendo enfermedades cardiovasculares, obesidad, cáncer, sistema inmunitario, osteoporosis, insuficiencia renal y la calcificación de los tejidos blandos, en población general sana?

Anexo 3. Estrategia de búsqueda

Anexo 3.1 Pregunta 1: Niveles de vitamina D y resultados en salud

Cochrane Library, Trials y Systematic Reviews (Wiley)

	Términos de búsqueda	ítems
#1	((((risk* or presence or prevalence or danger* or complicat* or morbid* or comorbid* or mortal*) NEAR/7 (((low or lower or circulat\$ or blood or hematolog*) NEAR/3 (level* or amount*)) or insuffic* or defic* or status or depriv*) NEAR/5 (vitamin d or vitamin d3 or Cholecalciferol* or Hydroxycholecalciferol* or Calcifediol or Dihydroxycholecalciferol* or Calcitriol or Dihydroxyvitamin D or Ergocalciferol* or Dihydrotachysterol*))))):kw (Word variations have been searched)	579
#2	((((risk* or presence or prevalence or danger* or complicat* or morbid* or comorbid* or mortal*) NEAR7 (hypovitamin* NEAR d)))):kw (Word variations have been searched)	1
#3	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Jan 2014 to present	392

Crd Databases

	Términos de búsqueda	ítems
1	(risk* or presence or prevalence or danger* or complicat* or morbid* or comorbid* or mortal*) AND (low or lower or circulat* or blood or hematolog*) AND (level* or amount* or insuffic* or defic* or status or depriv*)	7839
2	(vitamin d or vitamin d3 or Cholecalciferol* or Hydroxycholecalciferol* or Calcifediol or Dihydroxycholecalciferol* or Calcitriol or Dihydroxyvitamin D or Ergocalciferol* or Dihydrotachysterol*)	398
3	#1 AND #2	94
4	(risk* or presence or prevalence or danger* or complicat* or morbid* or comorbid* or mortal*) AND ("hypovitamin d")	0
5	#3 OR #4	94
6	* FROM 2014 TO 2018	14388
7	#5 AND #6	12

Medline y preMedline (Ovid SP)

	Términos de búsqueda	ítems
1	exp vitamin d/	54702
2	vitamin D deficiency/	13925
3	1 or 2	57878
4	exp Mass Screening/	118595
5	Diagnostic Tests, Routine/	10345
6	4 or 5	128303
7	3 and 6	179
8	((risk\$ or presence or prevalence or danger\$ or complicat\$ or morbid\$ or comorbid\$ or mortal\$) adj7 (((low or lower or circulat\$ or blood or hematolog\$) adj3 (level\$ or amount\$)) or insuffic\$ or defic\$ or status or depriv\$) adj5 (vitamin d or vitamin d3 or Cholecalciferol\$ or Hydroxycholecalciferol\$ or Calcifediol or Dihydroxycholecalciferol\$ or Calcitriol or Dihydroxyvitamin D or Ergocalciferol\$ or Dihydrotachysterol\$))).mp.	5119
9	((risk\$ or presence or prevalence or danger\$ or complicat\$ or morbid\$ or comorbid\$ or mortal\$) adj7 (((low or lower or circulat\$ or blood or hematolog\$) adj3 (level\$ or amount\$)) or insuffic\$ or defic\$ or status or depriv\$) adj5 (hypovitamin\$ adj d))).mp.	28
10	8 or 9	5126
11	3 and 10	3947
12	7 or 11	4095
13	exp retrospective study/	721641
14	((Post adj facto adj design) or (retrospective adj design) or (retrospective adj panel adj studies) or (retrospective adj panel adj study) or (retrospective adj studies) or retrospective).ab,hw,ti.	860742
15	13 or 14	860742
16	Epidemiologic Studies/	7822
17	12 and 16	5
18	limit 17 to (controlled clinical trial or guideline or meta analysis or randomized controlled trial)	2
19	17 or 18	5
20	exp "OUTCOME AND PROCESS ASSESSMENT (HEALTH CARE)"/	999474
21	12 and 20	209
22	exp Vital Statistics/	859137

	Términos de búsqueda	ítems
23	12 and 22	1294
24	19 or 21 or 23	1441
25	mo.fs.	528028
26	pc.fs.	1205140
27	25 or 26	1689001
28	12 and 27	826
29	24 or 28	1999
30	limit 29 to (yr="2014 -Current" and ("adult (19 to 44 years)" or "young adult and adult (19-24 and 19-44)" or "middle age (45 to 64 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)" or "aged (80 and over)"))	540
31	30 not 15	463
1	exp vitamin d/	54702
2	vitamin d deficiency/	13925
3	1 or 2	57878
4	exp Mass Screening/	118595
5	Diagnostic Tests, Routine/	10345
6	4 or 5	128303
7	3 and 6	179
8	((risk\$ or presence or prevalence or danger\$ or complicat\$ or morbid\$ or comorbid\$ or mortal\$) adj7 (((low or lower or circulat\$ or blood or hematolog\$) adj3 (level\$ or amount\$)) or insuffic\$ or defic\$ or status or depriv\$) adj5 (vitamin d or vitamin d3 or Cholecalciferol\$ or Hydroxycholecalciferol\$ or Calcifediol or Dihydroxycholecalciferol\$ or Calcitriol or Dihydroxyvitamin D or Ergocalciferol\$ or Dihydrotachysterol\$ or 25-hydroxyvitamin* or "25(OH)D"))).mp.	5119
9	((risk\$ or presence or prevalence or danger\$ or complicat\$ or morbid\$ or comorbid\$ or mortal\$) adj7 (((low or lower or circulat\$ or blood or hematolog\$) adj3 (level\$ or amount\$)) or insuffic\$ or defic\$ or status or depriv\$) adj5 (hypovitamin\$ adj d)).mp.	28
10	8 or 9	5126
11	3 and 10	3947
12	7 or 11	4095
13	exp retrospective study/	721641
14	((Post adj facto adj design) or (retrospective adj design) or (retrospective adj panel adj studies) or (retrospective adj panel adj study) or (retrospective adj studies) or retrospective).ab,hw,ti.	860742

	Términos de búsqueda	ítems
15	13 or 14	860742
16	Epidemiologic Studies/	7822
17	12 and 16	5
18	limit 17 to (controlled clinical trial or guideline or meta analysis or randomized controlled trial)	2
19	17 or 18	5
20	exp "OUTCOME AND PROCESS ASSESSMENT (HEALTH CARE)"/	999474
21	12 and 20	209
22	exp Vital Statistics/	859137
23	12 and 22	1294
24	19 or 21 or 23	1441
25	mo.fs.	528028
26	pc.fs.	1205140
27	25 or 26	1689001
28	12 and 27	826
29	24 or 28	1999
30	limit 29 to (yr="2014 -Current" and ("adult (19 to 44 years)" or "young adult and adult (19-24 and 19-44)" or "middle age (45 to 64 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)" or "aged (80 and over)"))	540
31	30 not 15	463

Embase (Ovid SP)

	Términos de búsqueda	ítems
1	exp vitamin d/	128212
2	vitamin d deficiency/	26072
3	1 or 2	132051
4	exp Mass Screening/	216891
5	Diagnostic Tests, Routine/	74720
6	4 or 5	288700
7	3 and 6	1330
8	((risk\$ or presence or prevalence or danger\$ or complicat\$ or morbid\$ or comorbid\$ or mortal\$) adj7 (((low or lower or circulat\$ or blood or hematolog\$) adj3 (level\$ or amount\$)) or insuffic\$ or defic\$ or status or depriv\$) adj5 (vitamin d or vitamin d3 or Cholecalciferol\$ or Hydroxycholecalciferol\$ or Calcifediol or Dihydroxycholecalciferol\$ or Calcitriol or Dihydroxyvitamin D or Ergocalciferol\$ or Dihydrotachysterol\$ or 25-hydroxyvitamin* or "25(OH)D"))).mp.	9326
9	((risk\$ or presence or prevalence or danger\$ or complicat\$ or morbid\$ or comorbid\$ or mortal\$) adj7 (((low or lower or circulat\$ or blood or hematolog\$) adj3 (level\$ or amount\$)) or insuffic\$ or defic\$ or status or depriv\$) adj5 (hypovitamin\$ adj d))).mp.	60
10	8 or 9	9349
11	3 and 10	9205
12	7 or 11	10466
13	Epidemiologic Studies/	202038
14	exp "OUTCOME AND PROCESS ASSESSMENT (HEALTH CARE)"/	1470061
15	exp Vital Statistics/	3299
16	mo.fs.	0
17	pc.fs.	1070725
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	2625169
19	12 and 18	1618
20	12 and 17	1001
21	limit 20 to (embase and yr="2014 -Current" and (adult <18 to 64 years> or aged <65+ years>))	35

Anexo 3.2. Pregunta 2: Efectividad de vitamina D y resultados en salud

Cochrane Library, Trials y Systematic Reviews (Wiley)

	Términos de búsqueda	ítems
#1	((take or taking or takes or give or giving or prescri\$ or provid\$ or oral\$ or parenteral\$ or diet\$ or food\$ or pill or pills or tablet\$) NEAR/5 supplement\$ NEAR/5 (vitamin d or vitamin d3 or Cholecalciferol\$ or Hydroxycholecalciferol\$ or Calcifediol or Dihydroxycholecalciferol\$ or Calcitriol or Dihydroxyvitamin D or Ergocalciferol\$ or Dihydrotachysterol\$)):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	1079
#2	((supplement\$ NEAR/5 (((low or lower or circulat\$ or blood or serum or hematolog\$) NEAR/3 (level\$ or amount\$)) or insuffic\$ or defic\$ or status or depriv\$) NEAR/5 (vitamin d or vitamin d3 or Cholecalciferol\$ or Hydroxycholecalciferol\$ or Calcifediol or Dihydroxycholecalciferol\$ or Calcitriol or Dihydroxyvitamin D or Ergocalciferol\$ or Dihydrotachysterol\$)))):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	895
#3	#1 OR #2 con año de publicación de 2014 hasta hoy, en Ensayos	785

Crd Databases

	Términos de búsqueda	ítems
1	(take or taking or takes or give or giving or prescri* or provid* or oral* or parenteral* or diet* or food* or pill or pills or tablet*) AND (supplement*) AND ("vitamin d" or "vitamin d3" or Cholecalciferol* or Hydroxycholecalciferol* or Calcifediol or Dihydroxycholecalciferol* or Calcitriol or "Dihydroxyvitamin D" or Ergocalciferol* or Dihydrotachysterol*) FROM 2014 TO 2019	33
2	(low or lower or circulat* or blood or serum or hematolog*) AND (level* or amount*) FROM 2014 TO 2019	387
3	(insuffic* or defic* or status or depriv*) FROM 2014 TO 2019	978
4	#2 OR #3	1257
5	("vitamin d" or "vitamin d3" or Cholecalciferol* or Hydroxycholecalciferol* or Calcifediol or Dihydroxycholecalciferol* or Calcitriol or "Dihydroxyvitamin D" or Ergocalciferol* or Dihydrotachysterol*) FROM 2014 TO 2019	68
6	#4 AND #5	31
7	#1 OR #6	47

Medline y preMedline (Ovid SP)

	Términos de búsqueda	ítems
1	vitamin d deficiency/	14155
2	((take or taking or takes or give or giving or prescri\$ or provid\$ or oral\$ or parenteral\$ or diet\$ or food\$ or pill or pills or tablet\$) adj5 supplement\$ adj5 (vitamin d or vitamin d3 or Cholecalciferol\$ or Hydroxycholecalciferol\$ or Calcifediol or Dihydroxycholecalciferol\$ or Calcitriol or Dihydroxyvitamin D or Ergocalciferol\$ or Dihydrotachysterol\$)).mp.	2407
3	(supplement\$ adj5 (((low or lower or circulat\$ or blood or serum or hematolog\$) adj3 (level\$ or amount\$)) or insuffic\$ or defic\$ or status or depriv\$) adj5 (vitamin d or vitamin d3 or Cholecalciferol\$ or Hydroxycholecalciferol\$ or Calcifediol or Dihydroxycholecalciferol\$ or Calcitriol or Dihydroxyvitamin D or Ergocalciferol\$ or Dihydrotachysterol\$))).mp.	933
4	2 or 3	3103
5	exp Vitamin D/ad, ae, po, tu, to [Administration & Dosage, Adverse Effects, Poisoning, Therapeutic Use, Toxicity]	21190
6	4 or 5	22537
7	1 and 6	4924
8	limit 7 to (yr="2014 -Current" and ("adult (19 to 44 years)" or "young adult and adult (19-24 and 19-44)" or "middle age (45 to 64 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)" or "aged (80 and over)"))	859

Embase (Ovid SP)

	Términos de búsqueda	ítems
1	exp vitamin d/	128865
2	vitamin d deficiency/	26309
3	1 or 2	132741
4	exp Mass Screening/	217853
5	Diagnostic Tests, Routine/	74731
6	4 or 5	289665
7	3 and 6	1326
8	((take or taking or takes or give or giving or prescri\$ or provid\$ or oral\$ or parenteral\$ or diet\$ or food\$ or pill or pills or tablet\$) adj5 supplement\$ adj5 (vitamin d or vitamin d3 or Cholecalciferol\$ or Hydroxycholecalciferol\$ or Calcifediol or Dihydroxycholecalciferol\$ or Calcitriol or Dihydroxyvitamin D or Ergocalciferol\$ or Dihydrotachysterol\$)).mp.	3090

	Términos de búsqueda	ítems
9	(supplement\$ adj5 (((low or lower or circulat\$ or blood or serum or hematolog\$) adj3 (level\$ or amount\$)) or insuffic\$ or defic\$ or status or depriv\$) adj5 (vitamin d or vitamin d3 or Cholecalciferol\$ or Hydroxycholecalciferol\$ or Calcifediol or Dihydroxycholecalciferol\$ or Calcitriol or Dihydroxyvitamin D or Ergocalciferol\$ or Dihydratichysterol\$))). mp.	1649
10	8 or 9	4377
11	exp Vitamin D/ad, ae, po, tu, to [Administration & Dosage, Adverse Effects, Poisoning, Therapeutic Use, Toxicity]	10451
12	10 or 11	14113
13	2 and 12	3860
14	limit 13 to (embase and yr="2014 -Current" and (adult <18 to 64 years> or aged <65+ years>))	476

Anexo 4. Análisis de sesgos de estudios incluidos

Anexo 4.1. Pregunta 1: Niveles de vitamina D y resultados en salud

Anexo 4.1.1. Revisiones sistemáticas

Herramienta de valoración de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas AMSTAR-II

Estudio	1. Protocolo registrado antes de la revisión (ítem 2)	2. Adecuada búsqueda en la literatura (ítem 4)	3. Justificación de los estudios excluidos (ítem 7)	4. Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos (ítem 9)	5. Métodos meta-analíticos apropiados (ítem 11)	6. Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión (ítem 13)	7. Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación (ítem 15)	Valoración de la confianza general en los resultados de la revisión
Salud ocular								
Annweiler et al. 2016 (44)	No	No	Sí, parcial	Solo incluye EINA	No	Sí	No	Críticamente baja
Deterioro cognitivo								
Goodwill et al. 2017 (40)	Sí	Sí, parcial	Sí parcial	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta
Artritis								
Lee et al. 2016 (29)	Sí	Sí, parcial	Sí, parcial	Sí, parcial	Sí	Sí	Sí	Alta
Mortalidad								
Gaksch et al. 2017 (33)	Sí, parcial	No	No	Sí, parcial	Sí	Si	No	Críticamente baja
Fragilidad								
Zhou et al. 2016 (54)	Si	Sí, parcial	No	Sí, parcial	Sí	Si	No	Críticamente baja
Enfermedad Crohn								
Sadeghian et al. 2016 (53)	No	Sí, parcial	No	Si	Si	Si	Si	Críticamente baja
Confianza	Justificación							
Alta	Ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica: la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles.							
Media	Ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica (aunque si son muchas podría justificarse una baja confianza): la RS tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, pudiendo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles.							
Baja	Hasta una debilidad crítica, con o sin puntos débiles no críticos: la RS puede no proporcionar un resumen exacto y completo de los estudios disponibles.							
Críticamente baja	Más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas: la RS no es fiable.							

Anexo 4.1.2. Estudios observacionales

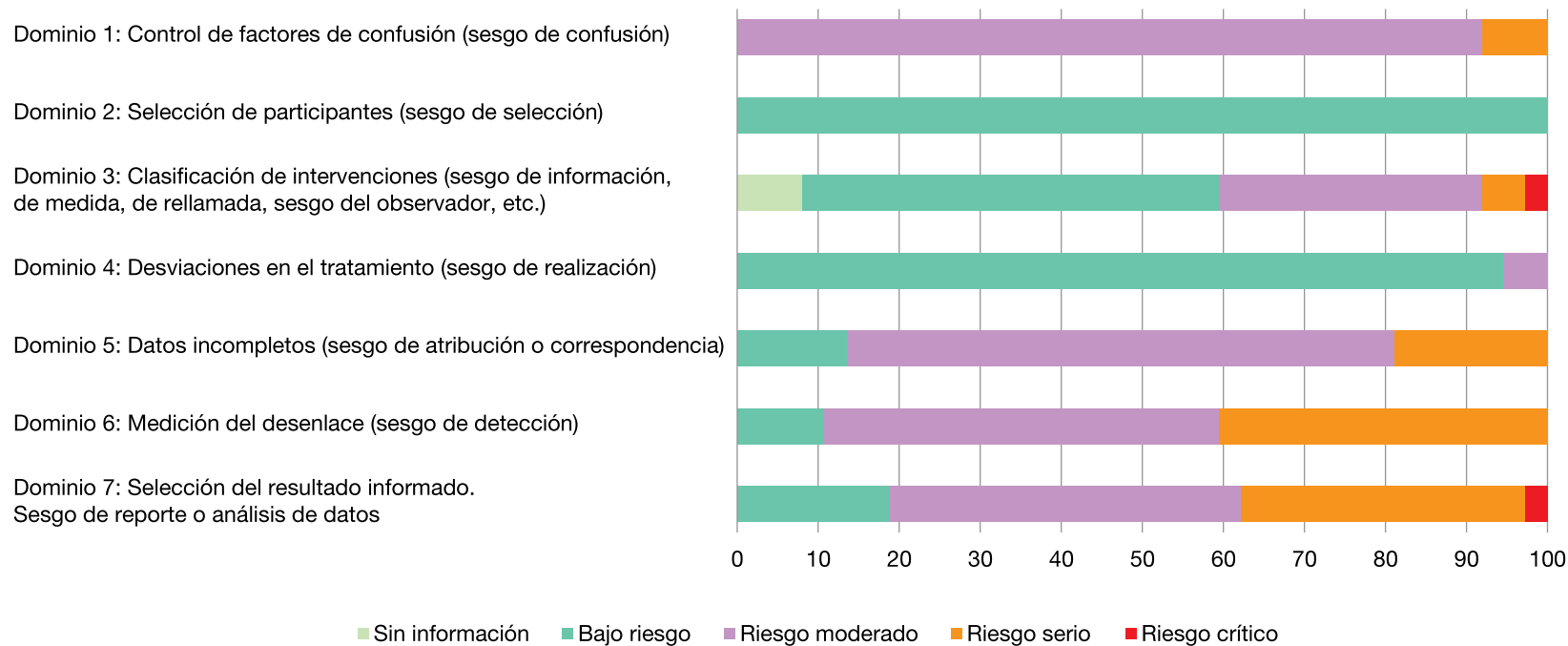
Herramienta para evaluación de riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados (observacionales), ROBINS-I.

Estudio	Preintervención Dominio 1: Control de factores de confusión (sesgo de confusión)	Preintervención Dominio 2: Selección de participantes (sesgo de selección)	Intervención Dominio 3: Clasificación de intervenciones (sesgo de información, de medida, de rellamada, sesgo del observador, etc.)	Postintervención Dominio 4: Desviaciones en el tratamiento (sesgo de realización)	Postintervención Dominio 5: Datos incompletos (sesgo de atribución o correspondencia)	Postintervención Dominio 6: Medición del desenlace (sesgo de detección)	Postintervención Dominio 7: Selección del resultado informado Sesgo de reporte o análisis de datos)	ROBINS-I. Riesgo de sesgo en general
Cardiovascular								
Bajaj et al 2014 (12)	■	■	■	■	■	■	■	Serio
Vitezona et al 2015 (13)	■	■	■	■	■	■	■	Serio
Wannamethee et al 2014 (14)	■	■	■	■	■	■	■	Serio
Ictus								
Judd et al 2016 (15)	■	■	■	■	□	■	■	Serio
Deterioro cognitivo								
Littlejohns et al 2014 (41)	■	■	■	■	■	■	■	Serio
Moon et al 2015 (42)	■	■	■	■	■	■	■	Serio
Olsson et al 2017 (43)	■	■	■	■	■	■	■	Serio
Circulatorio								
Folsom et al 2014 (39)	■	■	■	■	■	■	■	Moderado
Andro et al 2016 (38)	■	■	■	■	■	■	■	Moderado
Salud ósea								
Karatas et al 2017 (28)	■	■	■	■	□	■	■	Serio
Duval et al 2017 (23)	■	■	■	■	□	■	■	Serio
Julian et al 2016 (25)	■	■	■	■	■	■	■	Moderado
Maier et al 2015 (26)	■	■	■	■	■	■	■	Serio
Rothenbacher et al 2014 (24)	■	■	■	■	■	■	■	Seria
Williams et al 2018 (27)	■	■	■	■	■	■	■	Serio
Cáncer								
Chandler et al 2015 (17)	■	■	■	■	■	■	■	Serio
Jamshidinaeini et al 2016 (18)	■	■	■	■	■	■	■	Crítico
McDonnell et al 2016 (21)	■	■	■	■	■	■	■	Serio
Schenk et al 2014 (16)	■	■	■	■	■	■	■	Serio

Estudio	Preintervención Dominio 1: Control de factores de confusión (sesgo de confusión)	Preintervención Dominio 2: Selección de participantes (sesgo de selección)	Intervención Dominio 3: Clasificación de intervenciones (sesgo de información, de medida, de rellamada, sesgo del observador, etc.)	Postintervención Dominio 4: Desviaciones en el tratamiento (sesgo de realización)	Postintervención Dominio 5: Datos incompletos (sesgo de atribución o correspondencia)	Postintervención Dominio 6: Medición del desenlace (sesgo de detección)	Postintervención Dominio 7: Selección del resultado informado Sesgo de reporte o análisis de datos)	ROBINS-I. Riesgo de sesgo en general
Skaaby et al 2014 (22)								Serio
Qin et al 2016 (20)								Moderado
Kim et al 2014 (19)								Moderado
Salud ocular								
Epstein et al 2017 (45)								Serio
Goncalves et al 2015 (46)								Serio
Enfermedad renal								
Izumaru et al 2014 (47)								Crítico
Sahin et al 2014 (48)								Crítico
Depresión								
Van den Berg et al 2016 (49)								Moderado
Alergias								
Vatankhah et al 2016 (52)								Serio
Dismenorrea								
Karacin et al 2018 (51)								Serio
Tuberculosis								
Joo et al 2017 (50)								Serio
Mortalidad								
Buchebner et al 2016 (30)								Moderado
Daraghmei et al 2016 (31)								Serio
Formiga et al 2014 (32)								Serio
Leu et al 2017 (34)								Serio
Samefors et al 2014 (35)								Serio
Sun et al 2017 (36)								Moderado
Wong et al 2015 (37)								Moderado

Evaluación de riesgo de sesgo:  Sin información;  Bajo;  Moderado;  Serio;  Crítico

Figura 2. Gráfico de riesgo de sesgos de estudios observacionales. Pregunta 1: Niveles de vitamina D y resultados en salud



Anexo 4.1.3. Perfiles de evidencia GRADE. Pregunta 1: Niveles de VitD y resultados en salud

N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Calidad de la evidencia
Pregunta 1: Existe asociación entre los niveles séricos de VitD y los resultados en salud							
Asociación entre niveles de VitD y enfermedades cardiovasculares							
- RS de partida (4) - Actualización: - 3 estudios (12-14)	- RS de revisiones - Estudios observacionales	muy serio ^{a,b,c}	serio ^d	no es serio	no es serio		⊕○○○ MUY BAJA
Asociación entre niveles de VitD e ictus							
- RS de partida (4) - Actualización: - 1 estudio (15)	- RS de 7 estudios prospectivos - Estudio observacional	muy serio ^{a,e}	no es serio ^f	serio ^g	no es serio		⊕○○○ MUY BAJA
Asociación entre niveles de VitD y cáncer colorrectal							
- RS de partida (4) - Actualización: - 1 estudio (17)	- RS de revisiones - Estudio observacional	muy serio ^{a,c,h}	no es serio ^f	serio ⁱ	serio ^j		⊕○○○ MUY BAJA
Asociación entre niveles de VitD y cáncer mama							
- RS de partida (4) - Actualización: - 2 estudios (18, 19)	- RS estudios observacionales - Estudios observacionales	muy serio ^{a,e,k}	serio ^d	serio ⁱ	no es serio		⊕○○○ MUY BAJA
Asociación entre niveles de VitD y cáncer de próstata							
- RS de partida (4) - Actualización: - 1 estudio (16)	- RS de revisiones - Estudio observacional	muy serio ^{a,e}	no es serio ^f	serio ^j	no es serio		⊕○○○ MUY BAJA
Asociación entre los niveles de VitD y cáncer de ovario							
- RS de partida (4) - Actualización: - 1 estudio (20)	- RS de revisiones - Estudio observacional	muy serio ^{b,e}	no es serio ^f	no es serio	no es serio		⊕⊕○○ BAJA

N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Calidad de la evidencia
Asociación entre los niveles de VitD y cáncer de cualquier tipo							
- RS de partida (4) - Actualización: - 2 estudios (21, 22)	- RS de revisiones - Estudios observacionales	serio ^h	serio ^d	serio ⁱ	no es serio		⊕○○○ MUY BAJA
Asociación entre los niveles de VitD y artritis reumatoide							
Actualización: - 1 RS (14 estudios) (29)	Estudios observacionales	no es serio ^l	serio ^d	no es serio	serio ^j		⊕⊕○○ BAJA
Asociación entre los niveles de VitD y fracturas							
- RS de partida (4) - Actualización: - 4 estudios	- RS de revisiones y estudios observacionales - Estudios observacionales	serio ^{a, b, c}	serio ^m	serio ^l	no es serio		⊕○○○ MUY BAJA
Asociación entre los niveles de VitD y caídas							
- RS de partida (4) - Actualización: - 4 estudios	- RS de revisiones y estudios observacionales 1 estudio observacional	serio ^{m, h}	serio ^d	serio ^m	serio ^j		⊕○○○ MUY BAJA
Asociación entre los niveles de VitD y vértigo posicional paroxístico							
Actualización: - 1 estudio	Estudio observacional	serio ^k	NA	no es serio	serio ^{i, n}		⊕○○○ MUY BAJA
Asociación entre los niveles de VitD y la depresión							
- RS de partida (4) - Actualización: - 1 estudios	- RS de revisiones y estudios observacionales - Estudio observacional	serio ^{a, c}	serio ^d	no es serio	no es serio		⊕⊕○○ BAJA

N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Calidad de la evidencia
Asociación entre los niveles de VitD y enfermedad del sistema circulatorio							
Actualización: - 2 estudios	Estudios observacionales	serio ^{a, c}	no es serio ^f	no es serio	serio ⁱ		⊕⊕○○ BAJA
Asociación entre los niveles de VitD y el deterioro cognitivo							
- RS de partida (4) - Actualización: - 1 RS (41 estudios) - 3 estudios	- RS de revisiones y estudios observacionales - Estudios observacionales	serio ^{c, h}	serio ^{d, m}	no es serio	no es serio		⊕⊕○○ BAJA
Asociación entre los niveles de VitD y las enfermedades oculares							
- Actualización: - 1 RS (11 estudios) - 2 estudios	Estudios observacionales	serio ^c	serio ^{m, f, o}	no es serio	serio ⁱ	Cada uno de los estudios examina una enfermedad diferente	⊕○○○ MUY BAJA
Asociación entre los niveles de VitD y las enfermedades pulmonares (tuberculosis)							
Actualización: - 1 estudio	Estudio observacional	serio ^{b, e}	NA	serio ^m	muy serio ^j		⊕○○○ MUY BAJA
Asociación entre los niveles de VitD y la dismenorrea							
Actualización: - 1 estudio	Estudio observacional	serio ^{a, c}	NA	no es serio	muy serio ⁱ		⊕○○○ MUY BAJA
Asociación entre los niveles de VitD y la rinitis alérgica							
Actualización: - 1 estudio	Estudio observacional	serio ^{a, c}	NA	no es serio	muy serio ⁱ		⊕○○○ MUY BAJA

N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Calidad de la evidencia
Asociación entre los niveles de VitD y enfermedad de Crohn							
Actualización: - 1 RS (25 estudios)	Estudios observacionales	no es serio ^l	serio ^o	no es serio	no es serio		⊕⊕⊕○ MODERADA
Asociación entre los niveles de VitD y la fragilidad							
Actualización: - 1 RS (7 estudios)	Estudios observacionales	no es serio	muy serio ^{d, m}	no es serio	no es serio		⊕⊕○○ BAJA
Asociación entre los niveles de VitD y la enfermedad renal							
Actualización: - 2 estudios	Estudios observacionales	serio ^{a, b,}	NA ^o	no es serio	serio ⁱ		⊕○○○ MUY BAJA
Asociación entre los niveles de VitD y la mortalidad							
- RS de partida (4) - Actualización: - 1 RS (8 estudios) - 7 estudios	- RS de revisiones - Estudios observacionales	serio ^{a, b, c}	serio ^o	serio ^m	no es serio		⊕○○○ MUY BAJA

a Los estudios realizan solo una determinación de niveles de VitD.

b Estudios basados en datos de estudios poblacionales (sesgo de selección).

c No se analizan algunas variables de confusión (Ej: estación en la que se realiza la de extracción, suplementos vitamínicos incluidos suplementos de VitD, ejercicio o exposición al sol, etc.)

d Existe variabilidad entre los resultados de los estudios.

e Se realiza entrevista/encuesta para obtener las características basales de los pacientes (sesgo de memoria).

f Los resultados de los estudios van en una misma dirección.

g No se obtuvieron mediciones directas o indirectas de la VitD biodisponible, y no se pudo examinar la asociación entre la VitD biodisponible vs ictus, y por tanto analizar si estas medidas difieren de las medidas tradicionales de VitD.

h Estudio retrospectivo.

i Parte o toda la evidencia procede de análisis secundario o de estudios no diseñados para el objetivo.

j Pocos estudios incluidos y/o pequeño tamaño muestral.

k Estudio de base hospitalaria (sesgo de selección).

l Se realizó un análisis de sensibilidad donde modelos fijos y aleatorios dan la misma interpretación. No se encontraron sesgos de publicación.

m Variabilidad entre los grupos de comparación de los estudios o población no extrapolable a población general.

n Solo se localizó un estudio, pudiera haber un sesgo de publicación.

Cada uno de los estudios analiza una enfermedad diferente.

NA: no aplicable

Anexo 4.2. Pregunta 2: Efectividad de vitamina D y resultados en salud

Anexo 4.2.1. Revisiones sistemáticas

Herramienta de valoración de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas AMSTAR-II.

Estudio	1. Protocolo registrado antes de la revisión (ítem 2)	2. Adecuada búsqueda en la literatura (ítem 4)	3. Justificación de los estudios excluidos (ítem 7)	4. Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos (ítem 9)	5. Métodos meta-analíticos apropiados (ítem 11)	6. Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión (ítem 13)	7. Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación (ítem 15)	Valoración de la confianza general en los resultados de la revisión
Fracturas y caídas								
Bolland et al. 2018 (70)	Sí, parcial	Sí, parcial	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta
Guirguis-Blake et al. 2018 (72)	Sí	Sí, parcial	Sí	Sí, parcial	Sí	Sí	Sí	Alta
Kahwati et al. 2018 (174)	Sí	Sí	Sí	Sí, parcial	Sí	Sí	No	Baja
Cáncer								
Bjelakovic et al. 2014 (56)	Sí, parcial	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta
Diabetes tipo 2								
Zuk et al. 2016 (120)	Sí, parcial	Sí, parcial	No	Sí	No	Sí	No	Criticamente baja
Enfermedad cardiovascular								
SHU et al. 2010 (66)	Sí	Sí, parcial	No	No	Sí	Sí	Sí	Criticamente baja
Wu et al. 2017 (68)	Sí	Sí, parcial	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Baja
Golzarand et al. 2016 (62)	Sí, parcial	Sí, parcial	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Baja

Estudio	1. Protocolo registrado antes de la revisión (ítem 2)	2. Adecuada búsqueda en la literatura (ítem 4)	3. Justificación de los estudios excluidos (ítem 7)	4. Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos (ítem 9)	5. Métodos meta-analíticos apropiados (ítem 11)	6. Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión (ítem 13)	7. Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación (ítem 15)	Valoración de la confianza general en los resultados de la revisión
Procesos inflamatorios								
Jamka et al. 2016 (96)	Sí, parcial	Sí, parcial	No	Sí, parcial	Sí	Sí	Sí	Baja
Dolor								
Straube et al. 2015 (88)	Sí, parcial	Sí, parcial	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Media
Mortalidad								
Bjelakovic et al. 2014 (86)	Sí, parcial	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta
Confianza	Justificación							
Alta	Ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica: la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles.							
Media	Ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica (aunque si son muchas podría justificarse una baja confianza): la RS tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, pudiendo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles.							
Baja	Hasta una debilidad crítica, con o sin puntos débiles no críticos: la RS puede no proporcionar un resumen exacto y completo de los estudios disponibles.							
Criticamente baja	Más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticos: la RS no es confiable.							

Anexo 4.2.2. ECA

Herramienta y criterios de evaluación de riesgo de sesgo para ECAs de la Colaboración Cochrane.

Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento a la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de la evaluación de los resultados	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva	Otros sesgos	Riesgo de sesgo total
Salud ósea								
Smith et al 2018 (76)	+	+	+	+	+	+	+	Bajo
Nahas-Neto et al 2018 (75)	+	+	+	+	+	+	+	Bajo
Aloia et al 2018 (74)	+	?	+	?	+	+	+	Bajo
Trautvetter et al 2014 (77)	+	?	+	?	+	?	+	Medio
Fracturas y caídas								
Cangussu et al 2016 (71)	+	+	+	?	+	+	+	Bajo
Cáncer								
Manson et al 2019 (58)	+	+	+	?	+	+	+	Bajo
Lappe et al 2017 (57)	+	?	+	+	+	+	+	Bajo
Baron et al 2015 (55)	?	?	+	+	?	+	?	Alto
Diabetes tipo 2								
Zarrin et al 2017 (119)	+	+	+	+	+	+	+	Bajo
Mousa et al 2017 (114)	+	+	+	+	+	+	+	Bajo
Moreira-Lucas et al 2017 (113)	+	+	+	?	+	+	+	Bajo
Tepper et al 2016 (118)	+	+	+	?	+	+	+	Bajo
Sun et al 2016 (117)	+	+	+	?	+	+	+	Bajo
Osati et al 2016 (116)	?	?	?	?	?	+	?	Alto
Jorde et al 2016 (111)	+	?	?	?	?	+	+	Alto
Michell et al 2015 (112)	+	+	+	+	+	+	+	Bajo
Barengolts et al 2015 (110)	+	+	+	+	+	+	+	Bajo

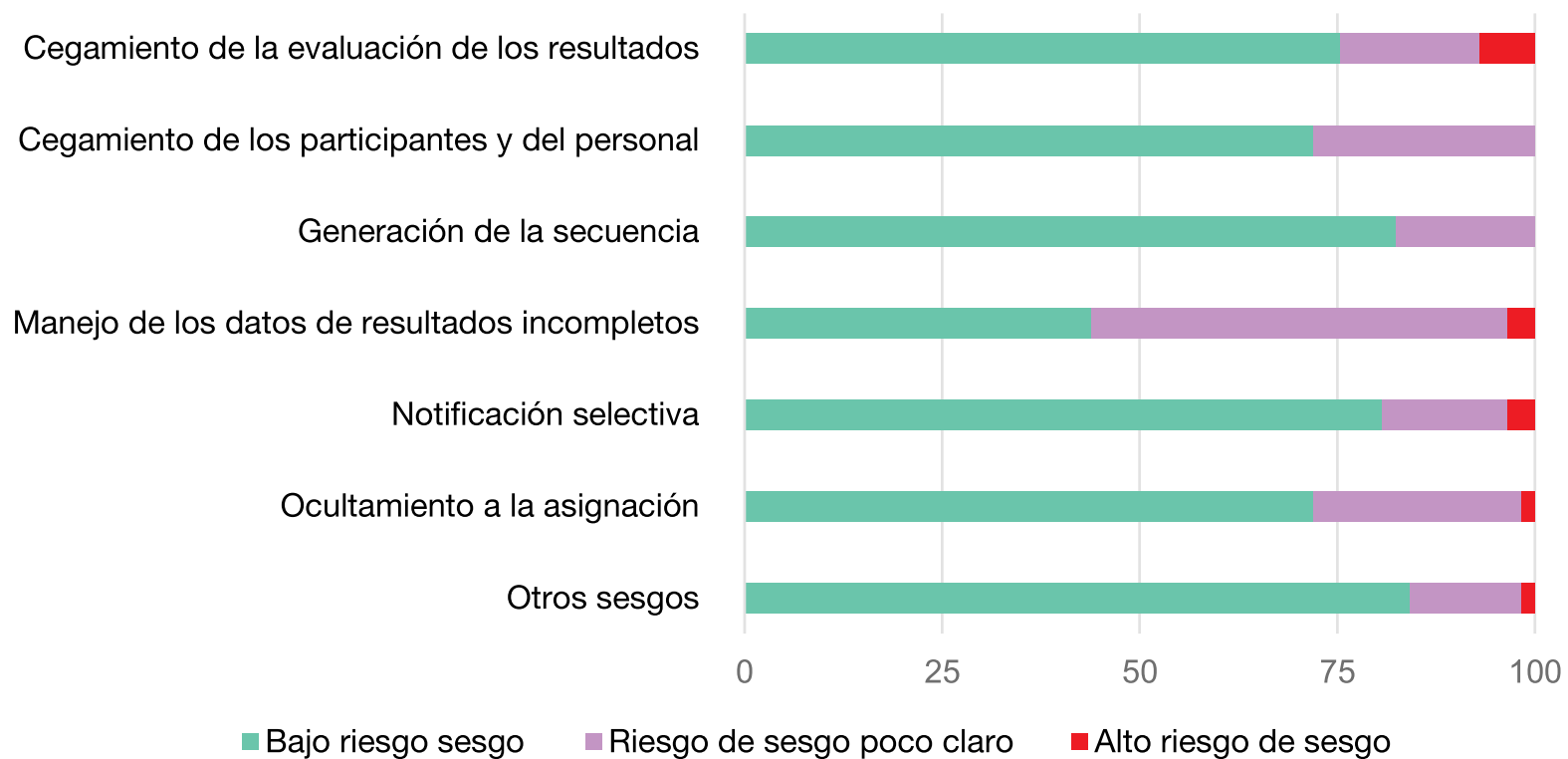
Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento a la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de la evaluación de los resultados	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva	Otros sesgos	Riesgo de sesgo total
Oosterweff et al 2014 (115)	+	+	+	+	+	+	+	Bajo
Enfermedad cardiovascular								
Manson et al 2019 (58)	+	+	+	?	+	+	+	Bajo
Kubiak et al 2018 (63)	+	+	+	?	+	?	+	Bajo
Abdulridha et al 2018 (59)	?	-	-	-	+	?	+	Alto
Sluyter et al 2017 (67)	?	?	?	?	+	+	+	Medio
Scragg et al 2017 (65)	+	+	+	?	+	?	?	Bajo
Borgi et al 2017 (60)	+	+	+	+	+	+	+	Bajo
Chacko et al 2016 (61)	+	+	+	?	+	+	?	Bajo
Zaleski et al 2015 (69)	?	?	?	?	+	?	?	Alto
Ramly et al 2014 (64)	+	+	+	+	+	+	?	Bajo
Enfermedad renal								
McMullan et al 2017 (104)	+	+	+	+	+	?	+	Bajo
Nygaard et al 2014 (105)	+	+	+	?	+	+	+	Bajo
Gallagher et al 2014 (103)	+	+	+	+	+	?	+	Bajo
Procesos infecciosos								
Ginde et al 2017 (89)	+	+	+	+	+	+	-	Medio
Martineau et al 2015 (91)	+	+	+	+	+	+	-	Medio
Simpson et al 2015 (93)	+	+	+	+	?	+	+	Bajo
Tran et al 2014 (94)	+	+	+	?	+	?	-	Alto
Goodall et al 2014 (90)	+	+	+	+	+	+	-	Medio
Calidad de vida								
Mason et al 2016 (122)	+	?	?	?	?	+	+	Bajo
Patil et al 2016 (121)	+	+	?	?	+	+	+	Bajo

Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento a la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de la evaluación de los resultados	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva	Otros sesgos	Riesgo de sesgo total
Función cognitiva								
Jorde et al 2019 (107)	+	+	+	?	+	+	+	Bajo
Pettersen et al 2017 (108)	+	+	+	?	+	?	+	Bajo
Función muscular								
Vaes et al 2018 (84)	+	+	+	+	+	+	+	Bajo
Suebthawinkul et al 2018 (83)	+	?	?	?	+	+	+	Medio
Saha et al 2018 (82)	+	+	+	+	+	?	+	Bajo
Hansen et al 2015 (80)	?	+	+	?	+	+	?	Medio
Gao et al 2015 (79)	-	?	-	-	?	?	?	Alto
Cangussu et al 2015 (78)	+	+	+	+	?	+	+	Bajo
Wood et al 2014 (85)	+	+	+	+	+	+	+	Bajo
Knutsen et al 2014 (81)	+	+	+	+	+	+	+	Bajo
Función tiroidea								
Knutsen et al 2017 (109)	+	+	+	+	+	?	+	Bajo
Procesos inflamatorios								
Sinha-Hikim et al 2015 (97)	?	?	?	?	?	?	?	Alto
Waterhause et al 2015 (98)	+	?	+	+	?	?	+	Medio
Barker et al 2015 (95)	+	?	?	?	+	+	?	Alto
Función pulmonar								
Sluyte et al 2017 (67)	+	?	+	?	+	+	+	Bajo
Dolor								
Knutsen et al 2014 (87)	+	+	+	+	+	+	+	Bajo
Circulatorio								
Blondon et al 2015 (101)	+	+	+	+	+	?	+	Bajo

Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento a la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de la evaluación de los resultados	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva	Otros sesgos	Riesgo de sesgo total
	Testosterona y antígeno prostático específico							
	Lerchnaum et al 2017 (100)	+	+	+	?	+	+	Bajo
	Saha et al 2018 (82)	+	+	+	+	+	?	Bajo
	Chandler et al 2014 (99)	?	+	+	?	?	+	Medio

Bajo riesgo de sesgo:  Riesgo de sesgo poco claro:  Alto riesgo de sesgo: 

Figura 3. Gráfico de riesgos de sesgos de ECAs. Pregunta 2: Efectividad de vitamina D y resultados en salud



Anexo 4.2.3. Perfiles de evidencia GRADE. Pregunta 2: Efectividad de VitD y resultados en salud

N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de notificación	Otras consideraciones	Calidad de la evidencia
Pregunta 2: ¿Cuál es la efectividad de la suplementación de VitD, en variables duras/finales?								
Efectividad del suplemento de VitD sobre las enfermedades cardiovasculares								
- Actualización: - 3 RS (total 45 ECA) - 11 ECA	ECA	serio ^a	muy serio ^{b, c, d}	no es serio	no es serio	poco probable	La mayoría de los estudios y RS van a favor de la no suplementación para disminuir riesgo de enfermedades cardiovasculares	⊕○○○ MUY BAJA
Efectividad del suplemento de VitD sobre el dolor								
- Actualización: - 1 RS (10 ECA) - 1 ECA	ECA	bajo	no es serio ^e	no es serio	no es serio	poco probable	No se encuentra disminución de dolor por suplemento con VitD.	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Efectividad del suplemento de VitD sobre y cualquier cáncer								
- RS de partida - Actualización: - 1 RS (18 ECA) - 3 ECA	- RS (≤ 2 ECA) - ECA	bajo	no es serio ^e	no es serio	no es serio	poco probable	De forma general los estudios no muestran una menor incidencia del cáncer al suplementar con VitD.	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Efectividad del suplemento de VitD sobre las fracturas y caídas								
- RS de partida - Actualización: - 3 RS (total > 40 ECA) - 1 ECA	- RS de ECA y caso-control - ECA	bajo	no es serio ^e	no es serio	no es serio	poco probable	De forma general los estudios mostraron que no existe reducción significativa de caídas o fracturas en población general sana, con o sin déficit de VitD, al suplementar con VitD.	⊕⊕⊕⊕ ALTA

N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de notificación	Otras consideraciones	Calidad de la evidencia
Efectividad del suplemento de VitD sobre la salud ósea								
• Actualización: - 4 ECA	• ECA	bajo	serio ^c	no es serio	no es serio	poco probable	Los suplementos de VitD en mujeres > de 50 años no modifican los índices de salud ósea.	⊕⊕⊕○ MODERADA
Efectividad del suplemento de VitD sobre el desarrollo de infecciones								
• Actualización: - 5 ECA	• ECA	serio ^a	serio ^{c, d}	serio ^f	no es serio	poco probable	Los resultados de los ECA van en la misma dirección (presentando una reducción en el riesgo de infección del tracto superior). Una revisión sistemática en junio de 2020 por el Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) de Reino Unido, concluyó que la evidencia actual no respalda la suplementación con VitD para prevenir las infecciones del tracto superior en la población general.	⊕○○○ MUY BAJA
Efectividad del suplemento de VitD sobre enfermedades del sistema circulatorio								
• Actualización: - 1 ECA	• ECA	bajo	NA	serio ^f	no es serio	probable ^g		⊕○○○ MUY BAJA
Efectividad del suplemento de VitD sobre el deterioro cognitivo								
• Actualización: - 2 ECA	• ECA	bajo	muy serio ^{b, c}	serio ^f	serio ^h	poco probable		⊕○○○ MUY BAJA

N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de notificación	Otras consideraciones	Calidad de la evidencia
Efectividad del suplemento de VitD sobre los procesos inflamatorios								
- Actualización: - 1 RS (13 ECA) - 3 ECA	ECA	serio ^a	muy serio ^{b, c}	serio ^f	no es serio	poco probable		⊕○○○ MUY BAJA
Efectividad del suplemento de VitD sobre la función pulmonar								
- Actualización: - 1 ECA	ECA	bajo	NA	serio ^f	serio ^h	probable ^g		⊕○○○ MUY BAJA
Efectividad del suplemento de VitD sobre los niveles de testosterona								
- Actualización: - 2 ECA	ECA	bajo	serio ^{c, e}	serio ^f	serio ^h	poco probable	Los estudios no muestran un efecto de los suplementos de VitD en concentración de testosterona en varones.	⊕○○○ MUY BAJA
Efectividad del suplemento de VitD sobre los niveles de PSA								
- Actualización: - 1 ECA	ECA	bajo	NA ^e	serio ^f	serio ^h	probable ^g		⊕○○○ MUY BAJA
Efectividad del suplemento de VitD sobre la función tiroidea								
- Actualización: - 1 ECA	ECA	bajo	NA	serio ^f	serio ^h	probable ^g		⊕○○○ MUY BAJA
Efectividad del suplemento de VitD sobre la función muscular y el funcionamiento físico								
- RS de partida - Actualización: - 8 ECA	ECA	serio ^a	serio ^{b, c}	no es seria	no es seria	poco probable		⊕⊕○○ BAJA

N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de notificación	Otras consideraciones	Calidad de la evidencia
Efectividad del suplemento de VitD sobre la enfermedad renal								
• Actualización: - 3 ECA	• ECA	bajo	serio ^c	serio ^f	serio ^h	poco probable		⊕○○○ MUY BAJA
Asociación entre los niveles de VitD y la mortalidad								
• RS de partida • Actualización: • 1 RS (56 ECA)	• RS de partida: ECA y 1 estudio de caso-control • Actualización: ECA	bajo	serio ^{b, c}	no es serio	no es serio	poco probable	Los análisis de subgrupos solo muestra diferencias significativas en sujetos > 70 años, tanto en RS de partida como en RS posterior.	⊕⊕⊕○ MODERADA
Efectividad del suplemento de VitD sobre la diabetes tipo 2								
• RS de partida • Actualización: - 1 RS (14 ECA) - 10 ECA	• RS de partida: ECA y 1 estudio de caso-control anidado • Actualización: ECA	bajo	serio ^{b, c}	no es serio	no es serio	poco probable	Mayoría de estudios no muestra efecto.	⊕⊕⊕○ MODERADA
Efectividad del suplemento de VitD sobre la calidad de vida								
• Actualización: - 2 ECA	• ECA	bajo	serio ^{c, e}	serio ^f	no es serio	poco probable	Los estudios no muestra efecto del suplemento de VitD en calidad de vida.	⊕⊕○○ BAJA

a Revisiones de baja calidad y/o estudios con alto riesgo de sesgo

b Existe variabilidad entre los resultados de los estudios

c Variabilidad entre las poblaciones incluidas en los estudios, distintas dosis administradas o población no extrapolable a población general

d Variabilidad en la calidad de los estudios

e Los resultados de los estudios van en una misma dirección.

f Parte o toda la evidencia procede de análisis secundario

g Solo se localizó un estudio, pudiera haber un sesgo de publicación

h Pocos estudios incluidos o de pequeño tamaño muestral

Anexo 5. Evaluación y características de los estudios incluidos

Anexo 5.1. Pregunta 1: Niveles de 25(OH)D y resultados en salud

Anexo 5.1.1 Salud ósea

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Duval et al, 2017 (23)	Diseño: Estudio casos y controles anidados Objetivos: El objetivo principal de este estudio es determinar si los ancianos que sufren caídas tiene una concentración sérica de 25(OH)D más baja, y presentan más déficit de vitamina D que frente a controles con caídas Localización y periodo de realización: Francia Febrero 2012-marzo 2014	Población: Pacientes de edad avanzada (> 75 años) con y sin historial de caídas Intervención: Medición de nivel de 25(OH)D en pacientes con caídas, Comparación: Medición de nivel 25(OH)D en Pacientes hospitalizados en unidad de geriatría sin caída Resultados: Niveles 25(OH)D: - Normal: 30-125 nmol/L - Deficiencia: ≤ 25 nmol/L	N casos y controles: Total de sujetos 216 Casos: 72 Controles: 144 Criterios casos: Casos, pacientes hospitalizados en la unidad de geriatría por caídas, sujetos mayores de 75 años. Caída definida como evento donde una persona termina en el suelo involuntariamente Criterios controles: Controles, fueron pacientes hospitalizados emparejados por edad y género admitidos en la unidad de geriatría por otro motivo y sin antecedentes de caídas en el año anterior Exclusión Se excluyeron: caída anterior en menos de un año. Paciente con suplemento de vitamina D	Características generales No hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de caídas en ninguna de las características: edad media ($p = 1$), sexo ($p = 1$), IMC ($p = 0.624$), polifarmacia ($p = 0.567$), hipertensión ($p = 0.905$), psicoactivos ($p = 0.336$), concentración PTH ($p = 0.097$), creatina ($p = 0.510$) y albúmina ($p = 0.748$). - concentración 25(OH)D ($M \pm DE$) caso (34.3 ± 23) vs control (36.4 ± 22.5) ($p = 0.510$) - deficit vitamina D casos 55.6 % vs controles 445.8% ($p = 0.176$) Resultados <u>Asociación entre deficiencia vitamina D y caídas</u> Ajustado por factores de confusión (covariables) - deficiencia de vitamina D se asocia positivamente con las caídas OR [4.03 (1.33-12.27)] ($p = 0.014$) - concentración PTH se asocia positivamente con las caídas [0.97 (0.94-0.99)] ($p = 0.033$) - concentración creatinina se asocia positivamente con las caídas [1.01 (1-1.03)] ($p = 0.028$)	Conclusiones La deficiencia de vitamina D está asociada con las caídas en pacientes geriátricos, pero solo después de realizar ajuste a factores de confusión. Esto podría significar que la relación entre las caídas y el nivel de vitamina D es más complejo. Se ha encontrado una mayor prevalencia de hipotensión ortostática y de recidiva de caídas entre los sujetos con deficiencia de vitamina D	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
		Variables Recurrencia Heridas cutáneas extensas Fracturas vertebrales o no Traumatismos craneales Incapacidad para andar solo Miedo a caer Caídas recurrentes: ocurrencia de 2 o más en el año anterior • Edad • Sexo • IMC • Polifarmacia (más de 4 fármacos) • Uso fármacos antihipertensivos • Uso de fármacos psicoactivos • Discapacidad • Rendimiento cognitivo • Concentración de PTH (hormona paratiroidea) • Concentración de creatinina y albúmina • Estación de extracción	Periodo de seguimiento: Pérdidas: Modelo de análisis:	<u>Comparación de los mecanismos, circunstancia y consecuencias de las caídas en función del déficit de vitamina D entre el grupo de casos (n = 72)</u> • Mecanismo/circunstancias: – Sujetos presentan mayor prevalencia Hipotensión ortoestática, sujetos con déficit (n=11) 68.8% vs sin déficit (n = 6) el 33.3% (p = 0.039) – No presentan mayor prevalencia de: Discapacidad física (p = 0.601) o cognitiva (p = 0.875), malestar (p = 0.451), caídas estando de pie (p=0.889), caer andando (p = 0.463) y caer fuera (p=0.336) • Consecuencias – Presenta mayor prevalencia de recurrencias con déficit (n=34) 85% y sin déficit (n = 16) 50% (p = 0.002) – No presentan mayor prevalencia el resto de consecuencias: heridas cutáneas extensas (p=0.498), fracturas (p=0.385), fracturas vertebrales (p = 1), fracturas no vertebrales (p = 0.273), traumatismo craneal (p=0.949), incapacidad para pararse solo (p= 0.949) y miedo a caer (p=0.650)	Comentarios Limitaciones: Diseño de casos y controles. Menos robusto que cohorte longitudinal prospectiva Mayoría pacientes con elevada fragilidad Evaluación inicial de caídas mediante historia clínica Población pequeña y restringida a un área que puede no ser representativa Controles no emparejados para IMC o comorbilidades que pueden ser factores de confusión Fortalezas: Originalidad del diseño en el área bien documentada Descripción de los sujetos que permite análisis de regresión y análisis ajustados Recopilación estandarizada de los datos Conflictos de interés: • Los autores declaran no tener conflicto de interés • Declara no financiación	

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Julian et al 2016 (25)	Diseño: Estudio de cohorte prospectivo basado en el estudio poblacional Objetivos: Evaluar la asociación entre el nivel de 25 (OH)D y el riesgo de fracturas (Fx) y explorar las interacciones con la edad y la actividad física. Localización periodo de realización Reino Unido con datos de encuesta europea 1° examen de salud 1993-97 2° evaluación 1997-2000	Población: Hombres y mujeres de entre 40 y 79 años que viven en comunidad general y participan en encuesta y evaluación de salud y estilo de vida. Exposición: Datos sobre concentración de 25 (OH)D y actividad física <u>Concentración sérica de 25 (OH)D se clasifica en 5 categorías:</u> - Niveles < 30 nmol/L 30 a < 50 nmol/L 50 a < 70 nmol/L 70 a < 90 nmol/L ≥ 90 nmol/L <u>Actividad física</u> 2 cuestionarios para 2 secciones: - Trabajo, la actividad física de los últimos 12 meses, 4 categorías: - Inactivo: sedentario - moderadamente inactivo: - moderadamente activo - activo - Ocio: 2 categorías - Inactivo - Activo	N sujetos: 14624 (6485 V y 8139 H) Edad entre 42-82 años Características de cohorte expuesta: Hombres y mujeres de población general Exclusión: Periodo de seguimiento: Media de 15± 2,3 años Pérdidas: Modelo de análisis: - Distribución de factores de riesgo para hombres y mujeres según la categoría de 25 (OH)D y los posibles factores de confusión (covariables) - Concentraciones 25(OH)D mostraban variaciones estacionales los resultados se ajustaron para el mes de extracción y por edad Índice de riesgo de Fx (HR IC95%) por categoría de: <u>Modelo 1:</u> edad, sexo y mes de extracción <u>Modelo 2:</u> modelo 1 + IMC, fumar, consumo alcohol, suplementos e historia de Fx <u>Modelo 3:</u> modelo 2+actividad física	Características generales: 14624 participantes después de 15 años 1183 (8,1 %) tuvieron fractura Tasa mujeres: 103/1000 Tasa hombres: 53/1000 Mujeres tasa 2 veces más elevada que hombres Fx cadera + común adultos > 65 años V 39% y M 45% tenían 25(OH)D < 50 nmol/L V 28% y M 24% tenían 25(OH)D > 70 nmol/L Concentración 25(OH)D es inversamente proporcional a: Hombres y mujeres: edad ($p=0.001$), IMC ($p<0.001$), consumo de alcohol ($p<0.001$), suplementos ($p<0.001$), fumar ($p<0.001$) y actividad física ($P<0.001$) En las mujeres también el estado menopáusico ($p=0.005$), terapia de reemplazo hormonal ($p<0.001$) y la historia de artritis ($P<0.001$) Nota: los autores señalan en el texto que también en mujeres la historia de Fx previas es significativa (<0.05), sin embargo no figuran los datos en la tabla. Resultados: - Riesgo Fx totales según categoría de 25(OH)D, riesgo significativamente menor en sujetos entre 50 a < 70 nmol/L vs sujetos < 30 nmol/L, en el modelo 2 y3 - Modelo 2: [0,81 (0,67-0.99)] - Modelo 3: [0,82 (0,67-0.99)]	Conclusiones: Aunque la actividad física, tanto sola como en combinación con concentración de 25(OH)D No se relacionó con el riesgo de Fx, la interpretación está limitada por posibles errores de medida. El estado de la vitamina D parece inversamente relacionado con la Fx en adultos de mediana edad. En adultos mayores la relación entre el estado de vitamina D y riesgo de Fx parece tener forma de J. Los cambios en la práctica clínica y de salud pública con respecto a la suplementación con vitamina D podrían explicar parcialmente este hallazgo. Las conclusiones definitivas son difíciles debido a los posibles cambios en el estado de exposición durante el largo período de seguimiento.	Riesgo de sesgo moderado

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
		Efectos clínicos: Fracturas registradas por clasificación CIE-9 y 10 de Fx de cadera, columna y muñeca registradas por paciente y n° de identificación del paciente en la cohorte descrita hasta marzo de 2015 Covariables: Edad, IMC, clase social, nivel educativo, suplementos nutricionales, fumar, diabetes, cáncer, osteoporosis, artritis, historia de Fx previas, en mujeres estado de menopausia	Actividad física, mismos modelos que anterior pero modelo 1 excluye mes de extracción	- Riesgo Fx totales por actividades. No se encontró asociación: - Sujetos más jóvenes y categoría de 25(OH)D más alta presentan un riesgo 40% menor de Fx vs categoría más baja de 25(OH)D 0.60 (0.36-0.99)] - Sujetos mayores, existe asociación en forma de J vs Fx entre categoría 3 de 25 (OH)D vs categoría menor (no se muestran datos) - Incidencia de riesgo de Fx por incremento de 2 años de seguimiento - Asociación significativa a los 8-10 años, existe un aumento de sujetos en categoría 25 (OH)D < 20 nmol/L 8 años Modelo 1: [0.89 (0.81-0.97)] p=0.009 Modelo 2 y 3: [0.89 (0.81-0.98)] p=0.016 10 años Modelo 1: [0.90 (0.83-0.98)] p=0.011 Modelo 2: [0.92 (0.84-0.99)] p=0.031 Modelo 3: [0.92 (0.85-0.99)] p=0.036	Comentarios: Limitaciones Índice de actividad física como suma de actividad en trabajo y ocio, no tener en cuenta el tipo de actividad podría explicar la no asociación entre Fx, al aumentar caídas más en personas mayores No hay seguimiento de tipo de actividad, nivel, lugar donde se realiza e historial Solo se ha recogido en nivel de 25(OH)D una vez. Fortalezas: Diseño prospectivo Tamaño de la muestra Tiempo de seguimiento Factores de confusión Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés	

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Maier et al 2015 (26)	Diseño: Estudio de casos y controles Objetivos: Evaluar la asociación entre el nivel de 25 (OH) D y el riesgo de fracturas vertebrales por fragilidad. Localización periodo de realización Universidad de Mainz, Alemania Enero 2011-31 Diciembre 2013	Población: Pacientes con fracturas vertebrales por fragilidad consultados en el departamento de <i>Johannes Gutenberg</i>. Exposición: Medición mediante el test ARCHITECT 25-OH; resultados extraídos de historial clínico Concentración sérica de 25 (OH)D se clasifica en suficiente (> 30 ng/ml (70 nmol/L) o insuficiente ($\leq$ 30 ng/ml) Efectos clínicos: Covariables: Sexo, Edad, abuso de nicotina, obesidad, osteoporosis, hipertensión, enfermedad cardiovascular, trastornos tiroideos, enfermedad pulmonar, insuficiencia renal, enfermedades infecciosas, suplementos de vitamina D, diabetes mellitus y IMC	N sujetos: 246 casos y 392 controles Edad media: casos= 69 (44-81); controles 63 (36-74) Características de los casos: Pacientes con confirmación radiológica de fractura vertebral Características de los controles: Pacientes admitidos en consulta con dolor de espalda, pero sin fractura Exclusión: Periodo de seguimiento: Pérdidas: Modelo de análisis: - T-Student para establecer diferencias entre grupos - Análisis de covarianza (ANCOVA) para controlar por el efecto de la edad y ANOV para evaluar la influencia de los otros posibles factores de confusión	Características generales: Resultados: - El 89% de los pacientes con fracturas vertebrales presentaron niveles muy bajos de vitamina D (media 15.45 ng/ml) frente al 60% en el grupo control (media 19.68 ng/ml) (t-Student; $p=0.036$). - Diferencia no significativa en los niveles medios de vitamina D entre hombres y mujeres (14.97ng/ml versus 15.87 ng/ml; $p=0.34$) - Después de ajustar por la edad no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles - La obesidad, el abuso de nicotina y la diabetes mellitus se asociaron significativamente con niveles más bajos de vitamina D ($p<0,05$)	Conclusión Se demuestra una elevada frecuencia de hipovitaminosis en pacientes con fracturas vertebrales por fragilidad. Comentarios Limitaciones No se calcula la fuerza de asociación (OR) Los controles son pacientes con riesgo potencial No se evalúan factores de confusión como historia de fracturas previas, estado menopausia, suplementos nutricionales, actividad física. Fortalezas: Estudio diseñado específicamente para evaluar fracturas. Poco tiempo de seguimiento. Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Rothenbacher et al 2014 (24)	Diseño: Estudio de cohortes prospectivo de base poblacional Objetivos: Estudiar la asociación entre la función renal y la 25-hidroxivitamina D y evaluar el rol de estos dos factores en el riesgo de caídas y fracturas óseas Localización periodo de realización Universidad de Ulm, Alemania Reclutamiento: marzo 2009-abril 2010	Población: Muestra aleatoria de participantes del estudio sobre actividad y función en ancianos residentes en viviendas comunitarias (ActiFE Ulm). Exposición: Determinación de 25(OH)D mediante el método ECLIA. Función renal evaluada mediante la tasa de filtración glomerular (eGFR); Efectos clínicos: Variable de resultado Caídas y fracturas registradas a través de calendario que se proporcionó a los sujetos al inicio del estudio (cumplimentación semanal) Covariables: Edad, sexo, IMC, estacionalidad, vivir solo, uso de andador, mini-examen del estado mental < 25, hipertensión, historial de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad neurológica, diabetes e ingesta de vitamina D	N sujetos: 8613 contactados; 1506 aceptaron participar; 1385 con datos de 25-OH-D Edad media: 75.6 años Características cohorte: Exclusión: Déficit grave a nivel cognitivo, visión o audición o problemas con el idioma. Periodo de seguimiento: 1 año Pérdidas: Modelo de análisis: - Determinación de la correlación entre los niveles de 25-OH-D, creatinina, cistatina C, Cysc-eGFR y otras variables bioquímicas - Relación entre niveles de 25-OH-D, enfermedad renal crónica y riesgo de primera caída cuantificado mediante el modelo de Cox - Determinación de cociente de riesgo (Hazard ratio) crudo y ajustado - Determinación de la interacción entre función renal, Ca y 25(OH)D Clasificación de niveles de 25(OH)D: - Normales: ≥ 75 nmol/L - Insuficiencia: 50-75 nmol/L - Deficiencia: < 50 nmol/L	Características generales: Resultados: - Los niveles de 25(OH)D fueron ≥ 75 nmol/L en 9.2% de los sujetos, entre 50-75 nmol/L en el 41.4% y < 50 nmol/L en 49.4% - Los niveles séricos medios de 25(OH) D disminuyeron significativamente a medida que aumentó el estadio de la enfermedad renal crónica ($p=0.0012$) - Se encontró una correlación inversa estadísticamente significativa entre los niveles de 25(OH)D y la cistatina C, razón de albumina-creatina, CRP, PTH y glucosa - No se encontró ninguna asociación significativa entre la enfermedad renal crónica y el riesgo de la primera caída en ninguno de los modelos - Se encontró una asociación significativa entre los niveles de 25(OH) D y la primera caída para niveles de Ca superiores a la media (≥ 9.6 mg/dL) pero no para niveles normales. El HRR de sujetos con niveles séricos entre 50-75 nmol/L y concentraciones < 50 nmol/L fue de 1.75 (IC95% 1.03-2.87) y 1.93 (IC95% 1.10-3.37) en el modelo ajustado No se encontró una asociación significativa con respecto a las fracturas	Conclusiones: La función renal podría explicar en parte la deficiencia de vitamina D. No obstante, los niveles de vitamina D se asocian de forma inversa a los niveles de caída en pacientes con niveles de Ca por encima de la media. Comentarios Limitaciones No existe información al respecto de la dieta ni se ajusta por el tiempo en el exterior No se ajusta por fragilidad, osteoporosis u osteopenia que podrían explicar la posible suplementación de Ca y relacionarse a su vez con la mayor frecuencia de caídas No se puede explicar la razón por la cual solo estarían aumentados en el subgrupo de pacientes con elevados niveles de Ca Fortalezas: Estudio de seguimiento prospectivo Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Williams et al 2017 (27)	Diseño: Estudio de casos y-contrroles, reclutamiento prospectivo Objetivos: Evaluar la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes con Fx (fracturas) de baja energía metatarsianas vs esguinces de tobillo sin afección ósea. Evaluar también si la Fx metatarsiana de baja energía podría ser un indicador clínico de pacientes con déficit de vitamina D Localización período de realización EEUU Mayo 2012-agosto 2014	Población: Sujetos que sufren una de caída baja energía por caída a nivel de suelo, lesiones de cerca de pie o tobillo y con edades entre los 18-85 años. Intervención: insuficiencia de vitamina D Variables Niveles 25(OH)D Suficiente ≥ 30 ng/ml Insuficiente: 20-30 ng/ml Deficiente: < 20 ng/ml Comparación: Resultados: Fx por alta energía, Fx por estrés, neuropatía periférica, enfermedad renal crónica, otras Fx concomitantes y embarazo Covariables: - Fumar - Suplemento de vitamina D - Suplemento Ca - Historia de Fx - Historia de déficit vitamina D - Historial osteoporosis - Diagnóstico de osteopenia - Uso de esteroides	Número de casos y controles Total, sujetos: 99 Casos Fx: 71 ($\sigma 12$, y $\varphi 59$) Contróles esguinces 28 ($\sigma 11$, y $\varphi 17$) Criterios casos: Sujetos que sufren una Fx Edad media: 51 (18-83) Lesión más común: Fx 5° metatarso (61.86%) Mecanismo de lesión más común: Torsión o inversión (44.62%) y caída a nivel de suelo (22.31%) Criterios controles Sujetos con lesión de esguince de pie y tobillo que consultan en la misma clínica y en el mismo periodo del grupo de casos Edad media: 41 (18-83) Mecanismo de lesión más común: Torsión o inversión (21.75%) y caída a nivel de suelo (4.14 %) Periodo de seguimiento: Pérdidas: Modelo de análisis:	Características generales: Nivel medio de vitamina D: Fx 26.9 ng/ml vs esguince 27.1 ng/ml ($p=9.93$) 25(OH)D < 30 ng/ml: Fx 66% y esguinces 71%) 25(OH)D < 20 ng/ml: Fx 25% y esguinces 32%) Resultados Los grupos presentan diferencias significativas a nivel de: - Edad: ($p= 0.001$) sujetos son mayores en Fx, - Sexo ($p= 0.03$) $< n^{\circ}$ mujeres - Raza $> n^{\circ}$ blanco/hispano ($p= 0.003$) - Fumar actual o anterior $> n^{\circ}$ esguinces ($p= 0.01$) - Estación de extracción $> n^{\circ}$ esguinces en verano/ primavera vs $> Fx$ en invierno ($p=0.002$) - No se encontraron diferencias entre los grupos a nivel de: edad, IMC, suplemento de Ca, de vitamina D o ambos, o historia de déficit de vitamina D, de Fx de osteopenia, osteoporosis o de otras - No existen diferencias significativas entre los grupos de Fx o esguinces a nivel de deficiencia, insuficiencia o suficiencia de vitamina D ($p=0.81$) - Cuando se usa estado de la Fx como predictor de nivel vitamina D, tampoco es significativo: [0.74 (0.33-1.69)] $p= 0.49$ Análisis por subgrupos Diferencias significativas en niveles medios de vitamina D, aunque el uso no fue diferente: Suplemento de Ca ($p= 0.002$) Suplemento de vitamina D ($p= 0.0002$) Suplemento de Ca + vitamina D ($p= 0.001$) Nivel significativamente más alto de vitamina D en: Mayores de 65 años ($p= 0.1$) Raza blanca/hispanos ($p=0.05$) IMC ($p=0.01$) Ninguna de las características predijo forma independiente o se correlacionó con el riesgo de fractura.	Conclusiones Los pacientes que presentan fracturas metatarsianas agudas no tienen más probabilidad de tener niveles bajos de vitamina D sérico en comparación con pacientes con esguinces. Las pruebas de insuficiencia de vitamina D deben basarse en otros criterios clínicos. Comentarios Limitaciones Evaluación única de niveles de 25 (OH) al diagnóstico Grupos no se compararon en términos demográficos Solo se incluyen pacientes de una clínica No se ajusta por variables confusoras (edad, sexo, actividad física, exposición sol, obesidad, IMC, etc.) Tamaño muestra pequeño Fortalezas Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Karatas et al, 2017 (28)	Diseño: Estudio de casos y controles de base hospitalaria Objetivos: Investigar el posible papel de la osteoporosis y la vitamina D en la etiología del VPPB frente a controles Localización y periodo de realización: Turquía Julio 2014- noviembre 2015	Población: Participantes eran sujetos sometidos a pruebas neurológicas, examen auditivo dentro de pacientes de hospital Intervención Nivel de vitamina D en pacientes con VPPB Comparación Nivel de vitamina D en sujetos sin VPPB Resultados Osteoporosis Eventos clínicos Vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB) Variables - Densidad mineral ósea (DMO), Puntuación T - Prevalencia de osteoporosis - Nivel sérico de vitamina D - Prevalencia déficit vitamina D	N casos y controles: Casos: 78 Controles: 78 Criterios casos: 78 Pacientes diagnosticados de VPPB. 73 de canal posterior y 5 de canal lateral Criterios controles: Sujetos viene al hospital con infección aguda del tracto respiratorio superior Grupo control estratificado por edad (< o $\geq$ 45 años), estado menopáusico y sexo para evitar sesgo de selección Periodo de seguimiento: Pérdidas: Covariables Actividad física Presión arterial IMC Diabetes - Densidad mineral ósea (DMO). Medida mediante Puntuación T - Nivel vitamina D, nivel sérico de 25(OH)D Modelo de análisis Media $\pm$ DE (desviación estándar) Se realiza análisis para el tamaño de la muestra	Características generales: No hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de VPPB en ninguna de las características: edad media ($p=0.278$), sexo ($p=0.624$), menopausia ($p=0.671$), IMC ($p=0.845$), diabetes ($P=0.803$), hipertensión ($p=0.673$), y ejercicio físico habitual ($p=0.781$). Resultados: <u>DMO en VPPB vs control</u> - Osteoporosis: control 26% vs VPPB 13%. No diferencias en las puntuaciones T ($p=0.210$) y la prevalencia de osteoporosis ($p=0.852$) - Control de edad: < 45 años. No hay diferencias significativas entre puntuación T ($p=0.527$) y prevalencia osteoporosis ($p=1$) $\geq$ 45 años: No hay diferencias significativas entre puntuación T ($p=0.063$) y prevalencia osteoporosis ($p=0.677$). - Sexo - Mujeres: No hay diferencias significativas entre puntuación T ($p=0.333$) y prevalencia osteoporosis ($p=1$) en mujeres de ambos grupos = Premenopáusicas: No hay diferencias significativas entre puntuación T ($p=0.987$) y prevalencia osteoporosis ($p=1$) = Postmenopáusicas: No hay diferencias significativas entre puntuación T ($p=0.115$) y prevalencia osteoporosis ($p=0.784$) - Hombres: No hay diferencias significativas entre puntuación T ($p=0.813$) y prevalencia osteoporosis ($p=1$) <u>Vitamina D sérica VPPB vs control</u> - Nivel sérico de 25(OH)D. No diferencias significativas en la prevalencia de déficit de vitamina D ($p=0.066$) y la media de vitamina D entre los dos grupos ($p=0.176$) - Control de edad: < 45 años. No diferencias significativas en la media de vitamina D sérica ($p=0.087$) y la prevalencia del déficit de vitamina D ($p=0.588$) $\geq$ 45 años: No diferencias significativas en la media de vitamina D sérica ($p=0.074$) y la prevalencia del déficit de vitamina D ($p=0.197$) - Sexo - Mujeres: existe diferencia significativa en la media de vitamina D sérica ($p=0.003$) y la prevalencia del déficit de vitamina D ($p=0.021$) = Premenopáusicas: hay una diferencia significativa entre niveles séricos de vitamina D ($p=0.016$) y la prevalencia del déficit de vitamina D ($p=0.007$) = Postmenopáusicas: no existen diferencias significativas entre niveles séricos de vitamina D ($p=0.091$) y la prevalencia del déficit de vitamina D ($p=0.578$) - Hombres: No hay diferencias significativas entre en la media de niveles vitamina D sérica ($p=0.767$) y la prevalencia del déficit de vitamina D ($p=0.769$)	Conclusiones El estudio sugiere que la osteoporosis y la deficiencia de vitamina D no son factores de riesgo para el VPPB, y que la coexistencia de la osteoporosis o el déficit de vitamina D con la VPPB es una coincidencia Comentarios osteoporosis y deficiencia de vitamina D es una coincidencia Limitaciones Controles hospitalarios que pueden no ser representativos de la población general Fortalezas Controles emparejados por edad, estado menopáusico y sexo Conflictos de interés: - Los autores declaran no tener conflicto de interés - Declaran no financiación	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
Lee et al. 2016 (29)	Diseño: Revisión sistemática con metanálisis Se incluyeron estudios de casos y controles Objetivos: Determinar si el nivel de vitamina D sérica y la prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes con artritis reumatoide es significativamente distinto a controles sanos. Evaluar la correlación entre la actividad de la enfermedad y el nivel de vitamina D mediante metanálisis Localización y periodo de realización: Corea No límites de fecha de publicación al inicio hasta julio de 2015 sin límites por localización	Población: Pacientes con diagnóstico de artritis Intervención: niveles séricos de vitamina D en pacientes con artritis Comparación: Niveles séricos de vitamina D en controles sanos Resultados analizados: Déficit de vitamina D	Tipo de estudios incluidos: Se incluyeron estudios casos control con pacientes diagnosticados de artritis reumatoide y con datos sobre el nivel de vitamina D sérica Método evaluación de calidad: evaluación de calidad mediante escala Newcastle-Ottawa (valores entre 0-9, donde puntuación entre 6-9 estudio de alta calidad) <u>Puntuación obtenida:</u> 2 estudios 5 puntos 2 estudios 6 puntos 1 estudio 7 puntos 2 estudios 8 puntos 8 estudios 9 puntos Modelo de análisis OR IC 95% Coeficiente correlación STD, Diferencia de medias	Nº estudios incluidos: 14 estudios, uno se divide en dos al ser distintas poblaciones. - N casos 1143 y N controles 963 6 estudios proporcionan datos sobre nivel déficit vitamina D - N casos déficit Vitamina D = 435 y - N controles con déficit = 352 13 estudios puntuación calidad entre 6-9 - correlación inversa entre nivel vitamina D y DAS28, en 13 estudios n = 1056 Resultados: - Nivel vitamina D esta inversamente asociado a la artritis. Nivel significativamente más bajo en grupo de artritis - STD diferencia de medias [-0.608 (-1.105,-0.110)] p = 0.017 - Prevalencia de déficit vitamina D, significativamente más alto en grupo de artritis - OR [2.460 (1.135-5.33)] p 0.023 - correlación entre niveles vitamina D y DAS28. Muestra efecto significativamente negativo, niveles vitamina D se asocian inversamente con la actividad de la artritis mediante el DAS28 - Coeficiente correlación [-0.278 (-0.393, -0.153)] p<0.00 Heterogeneidad, sensibilidad y sesgo publicación <u>Heterogeneidad</u>: se identificó en tamaño muestra, etnia y año de publicación (p<0.001) y no en edad, calidad estudio y DAS28 <u>Sensibilidad</u>: modelo efectos fijos y aleatorios dan la misma interpretación, da robustez al análisis. - No se encontraron sesgos de publicación	Conclusiones El metanálisis sugiere que el nivel sérico de vitamina D es bajo en sujetos con artritis reumatoide en comparación a sujetos sanos. Existe una relación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y la actividad de la artritis. Son necesarios más estudios para ver si el nivel de la vitamina D contribuye directamente a la patología de la artritis reumatoide. Comentarios Limitaciones Pequeño tamaño muestral de los estudios incluidos en el metanálisis de prevalencia (poco poder estadístico), estudios heterogéneos y sin análisis de factores de confusión (clima, estación de recogida, nutrición...) No se evalúa medicación de artritis que podría alterar resultados de nivel vitamina D Fortalezas Análisis conjunto nº elevado de individuos Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés	Calidad metodológica AMSTAR-2 alta

Anexo 5.1.2 Cáncer

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Chandler et al 2015 (17)	Diseño: Estudios casos y controles anidado basado en un a ECA Objetivos: Evaluar la hipótesis de si los niveles más altos de 25(OH)D se asocian con un menor riesgo de incidencia de cáncer colorrectal y mortalidad por cáncer colorrectal en mujeres Localización y periodo de realización: EE.UU. 1º población 1992-2004 2º 2004-2011	Población: Mujeres con seguimiento reclutadas de un ECA realizado para conocer el papel de la aspirina y la vitamina E en prevención de cáncer y enfermedades cardiovasculares Intervención: Niveles 25(OH)D Comparación niveles 25(OH)D (ng/ml) por cuartiles Q1: 3,7-17,4 Q2: 17,5-22,3 Q3: 22,4-29,3 Q4: 29,4-66 Resultados: Riesgo cáncer colorrectal incidencia y mortalidad Covariables: Edad, raza, IMC, fumar, historia familiar de cáncer colorrectal, postmenopausia, uso hormona postmenopáusica, uso vitaminas, extracción en verano, actividad física, consumo alcohol, consumo carne roja, ingesta CA, tratamiento aspirina y tratamiento vitamina E	N casos y controles: 274 caso y 274 controles Criterios casos: Mujeres con cáncer colorrectal invasivo informados durante el ECA o posterior Criterios controles: Mujeres sin cáncer colorrectal de la misma cohorte y Ajustadas 1:1 por edad ± 1 año, etnia, ayuno día de la extracción y día, hora y mes de la extracción Período de seguimiento: Medio 16,3 años Pérdidas: OR IC95% Modelo de análisis: <u>Modelo Simple (MS).</u> Ajustado por ECA de tratamiento de aspirina y vitamina E y estación de extracción (verano o no) <u>Modelo multivariable (MM):</u> ajustado por modelo 1 + IMC, actividad física, historia familiar de cáncer colorrectal, fumar, alcohol, uso de multivitaminas, comer carne roja, Ca y estado menopausia y uso de hormonas	Características generales: • Excepto niveles 25(OH)D, donde el nivel fue significativamente menor en los casos 21,9 ng/ml vs controles 23,9 ng/ml (p = 0,01) • Tasa de detección del cáncer en la colonoscopia similares por cuartiles (p = 0,09) • Asignación aleatoria de aspirina y vitamina E entre los grupos fue similar Resultados Q1 vs Q4 [OR (IC 95%)] p <u>Análisis por cáncer</u> • Incidencia cáncer colorrectal: asociación – MS: [0.45 (0.25-0.81)] p = 0.02 – MM: [0.46 (0.24-0.89)] p = 0.03 • Incidencia cáncer colon: asociación – MS: [0.48 (0.25-0.92)] p = 0.03 – MM: [0.44 (0.21-0.95)] p = 0.04 • Incidencia cáncer rectal: no asociación – MS: [0.63 (0.27-1.45)] p = 0.45 – MM: [0.84 (0.44-2.08)] p = 0.90 • Mortalidad cáncer colorrectal: – MS: [0.42 (0.19-0.94)] p = 0.048. asociación sin ajustes – MM: [0.40 (0.17-0.97)] p = 0.051 asociación límite <u>Análisis por IMC:</u> no asociación entre incidencia de cáncer colorrectal y IMC • IMC <25 – MS: [0.56 (0.27-1.15)] p = 0.095 • IMC 25-29,9 – MS: [0.90 (0.39-2.09)] p = 0.84 • IMC > 30 – MS: [0.54 (0.17-1.68)] p = 0.26 <u>Análisis por actividad física:</u> no asociación entre incidencia de cáncer colorrectal y actividad física • Actividad física < media – MS: [0.70 (0.34-1.43)] p = 0.66 • Actividad física > media – MS: [0.60 (0.29-1.25)] p = 0.09	Conclusiones: Se observa una asociación inversa estadísticamente significativa entre los niveles plasmáticos de 25(OH)D y el riesgo de cáncer colorrectal. Participantes con valores de 25(OH)D > 29 ng/ml experimentaron mayor reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal. Comentarios: Limitaciones Inherentes a los estudios retrospectivos Solo una medida de 25(OH)D al principio del estudio No se ajusta por exposición solar, consumo de suplementos vitamínicos, dieta u otras variables que pueden influir el resultado durante el seguimiento Fortalezas Diseño anidado casos controles Información de covariables Conflicto de interés: • Los autores declaran no tener conflictos de interés • Declaran financiación, como beca de investigación	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Jamshidinaeini et al 2016 (18)	Diseño: Estudio de casos y controles de base hospitalaria Objetivos: Evaluar la asociación entre el consumo y nivel sérico de vitamina D frente al riesgo de cáncer de mama, especialmente en mujeres jóvenes Localización y periodo de realización: Irán Reclutamiento: Abril 2013-mayo 2014	Población: Mujeres reclutadas del Centro de Investigación del Cáncer de la Universidad de Shahid Beheshti Intervención: Consumo de vitamina D. Encuesta sobre estilo de vida nutrición, y análisis para niveles séricos de vitamina D. Resultados: Cáncer de mama Comparación por cuartiles menor vs mayor - Asociación entre consumo de vitamina D en dieta y riesgo de cáncer de mama - niveles séricos 25(OH)D y riesgo de cáncer de mama: Covariables: Estado civil, educación, fumar, edad de la menarquía, uso de anticonceptivos, antecedentes familiares de cáncer de mama, alcohol, uso de suplementos vitamínicos u hormonales. Actividad física y estudio de la dieta en el último año Exposición la luz solar, uso de protección solar (no usado en análisis final)	N casos y controles: 135 casos, edad media 50.4 años 135 controles, edad media 50 años Criterios casos: Mujeres iraníes con cáncer de mama in situ o invasivo, con no de más de 2 meses de diagnóstico. Se excluyeron las que ya habían recibido quimio o radioterapia, las que habían vivido en el último año fuera del país, las embarazadas y en periodo de lactancia Criterios controles: Mujeres iraníes sanas, sin historia familiar de cáncer, sin alimentación o exposición al sol especial, que no hubieran vivido en el extranjero en el último año y no embarazadas. Se emparejaron por grupos de edad de 10 años, mes de reclutamiento y estado menopáusico Periodo de seguimiento: Pérdidas: Modelo de análisis: Comparación por cuartiles menor vs mayor - Asociación entre consumo de vitamina D en dieta y riesgo de cáncer de mama - niveles séricos 25(OH)D y riesgo de cáncer de mama: 4 cuartiles y 2 modelos, Modelo 1, no ajustado Modelo 2: ajustado por calorías, grasas, ingesta de Ca, edad, IMC, menopausia, educación, uso de hormonas y exposición al sol	Características generales: - Diferencias significativas entre casos y controles. Los casos presentaban mayor edad de menarquía ($p=0.04$) (dato de tabla), menor actividad física ($p=0.005$), mayor consumo de calorías totales ($p = 0.001$), mayor consumo de carbohidratos ($p= 0.005$), mayor consumo de Ca ($p<0.001$) y menor consumo de vitamina ($p= 0.001$). - No hay diferencias significativas entre los grupos a nivel de edad ($p = 0.802$), peso ($p = 0.7342$), altura ($p=0.477$), IMC ($p = 0.95$). Tampoco diferencias en nº hijos ($p = 0.71$), estado civil, antecedentes de cáncer de mama, o exposición al sol Resultados Q1 vs Q4 [OR (IC 95%)]p <u>Asociación entre consumo de vitamina D en dieta y riesgo de cáncer de mama:</u> - Todas las mujeres: consumo vitamina D se asoció inversamente con el riesgo de cáncer de mama - Modelo 1: [0.39 (0.196-0.784)] $p = 0.008$ - Modelo 2: [0.38 (0.181-0.827)] $p = 0.014$ - Mujeres premenopáusicas: asociación - Modelo 1: [0.39 (0.151-1.006)] $p = 0.051$ - Mujeres postmenopáusicas: no asociación - Modelo 1: [0.40 (0.145-1.123)] $p = 0.082$ <u>Asociación entre total de vitamina D (dieta y sol) y riesgo de cáncer de mama:</u> La ingesta total no se asoció de forma significativa con el riesgo de cáncer de mama - Todas las mujeres: no asociación - Modelo 1: [0.54 (0.272-1.082)] $p = 0.082$ - Modelo 2: [0.52 (0.245-1.139)] $p = 0.104$ - Mujeres premenopáusicas: no asociación - Modelo 1: [0.36 (0.125-1.055)] $p = 0.063$ - Mujeres postmenopáusicas: no asociación - Modelo 1: [0.70 (0.270-1.824)] $p = 0.467$ <u>Asociación entre niveles séricos 25(OH)D y riesgo de cáncer de mama:</u> Niveles más altos de 25(OH)D presentaban menor riesgo de cáncer de mama, tanto en modelo ajustado como no ajustado y en mujeres premenopáusicas, pero no en postmenopáusicas - Todas las mujeres: asociación - Modelo 1: [0.32 (0.159-0.651)] $p = 0.002$ - Modelo 2: [0.26 (0.122-0.593)] $p = 0.001$ - Mujeres premenopáusicas: asociación - Modelo 1: [0.25 (0.094-0.687)] $p = 0.007$ - Mujeres postmenopáusicas: no asociación - Modelo 1: [0.42 (0.154-1.164)] $p = 0.096$	Conclusiones Los resultados muestran que el nivel sérico de 25(OH)D y la ingesta de vitamina D, cuando se ajustan a factores de confusión tienen una asociación inversa con el riesgo de cáncer de mama. Comentarios Los autores en el texto dicen que la edad de la menarquia es menor en los casos que en los controles a diferencia de los datos que aparecen en la tabla. Limitaciones Inherentes al diseño casos y controles de base hospitalaria (sesgo de selección) Evaluación de todas las variables mediante entrevista (sesgo de memoria y medición) Uso de un cuestionario validado para evaluar el consumo de vitamina D (a los casos se les solicitó información sobre el año previo y a los controles sobre la ingesta antes de la entrevista). Uso tabla alimentos para determinar el contenido de vitamina D Una única determinación de vitamina D al final de seguimiento puede no reflejar el consumo a largo plazo. No se ajusta por todas las variables de confusión (historial de cáncer, uso de anticonceptivos, actividad física, ingesta de alcohol, suplementos de vitamina D, etc.) Recuperación y sesgo de selección de medición y selección de sujetos Fortalezas Conflictos de interés - Los autores declaran no tener conflictos de interés - Financiación del centro de investigación de cáncer	Riesgo de sesgo crítico

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Kim, et al 2014 (19)	Diseño: Estudio de casos y controles anidado basado en estudio MEC sobre estilo de vida y riesgo de enfermedad crónica Objetivos: examinar la relación entre los niveles plasmáticos de vitamina D y el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico y que esta asociación varía según raza, etnia en poblaciones con niveles altos de luz y sol todo el año Localización y periodo de realización: EE.UU. (Los Ángeles y Hawái) 2001-2006 Registro cáncer octubre 2010	Población: Mujeres postmenopáusicas de entre 45-75 años Intervención: Niveles vitamina D en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama según raza: blanca, afroamericana, nativa Hawái, japonesa y latina. Encuesta y análisis de sangre Codificación de niveles de vitamina D: 25(OH)D₂: (0 ng/ml vs > 0 ng/ml) 25(OH)D₃: (10 ng/ml vs > 20 ng/ml) 25(OH)D: (10 ng/ml vs > 20 ng/ml) - Deficiencia vitamina D - Umbral 16 ng/ml (≥16 vs < 16) - Umbral 20 ng/ml (≥20 vs <20) - Umbral 30 ng/ml (≥30 vs <30) Resultados: Riesgo de cáncer de mama asociado a niveles vitamina D Covariables: IMC, número de partos, antecedentes familiares de cáncer de mama, uso de multivitaminas, suplemento de Ca, estación de extracción, historia quemaduras solares, actividad física intensa	N casos y controles: 707 mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama invasivo Edad media 67.8 años Raza/etnia: Blanca: 294 Afroamericana: 212 nativa Hawái: 136 japonesa: 508 latina: 264 Criterios casos: Mujeres con cáncer de mama según registro del programa de vigilancia epidemiológica Criterios controles: Emparejadas 1.1 atendiendo a localización geográfica, raza/etnia, edad, fecha extracción, hora de extracción, hora de ayuno antes de extracción, uso de terapia hormonal Periodo de seguimiento: Excluidos 22 excluidos por: Mediciones por debajo de los límites de 25(OH)D, valores atípicos Pérdidas: Modelo de análisis [OR (IC 95%)] Modelo 1, estación, quemadura solar, IMC, deportes extenuantes, número de nacimientos vivos, historia familiar de cáncer de mama, uso de multivitaminas y Ca Análisis de sensibilidad Test de heterogeneidad solo entre blancos	Características generales: Tiempo entre extracción y diagnóstico 3.1 años Casos en los 5 grupos tenían mayor peso (dato distinto en tabla) y mayor historia familiar de cáncer Ingesta de vitamina, Ca no difiere en casos y controles Controles: niveles 25(OH)D₂ son más alto en afroamericanas y japonesas que blancas y 25(OH)D₃ y 25(OH)D fueron más elevados en blancas y más bajos en afroamericanas Resultados 25(OH)D₂ Asociación inversa con riesgo de cáncer de mama en mujeres afroamericanas (> 0 ng/ml) [0.29 (0.12-0.70)] 25(OH)D₃ Asociación inversa con riesgo de cáncer de mama en mujeres blancas (20 ng/ml) [0.28 (0.14-0.56)] p = 0.007 25(OH)D deficiente. solo el umbral de <20 ng/ml presenta un riesgo significativo [7.5 (1.41-39.8)] Solo entre las mujeres blancas se produjo un cambio de umbral 19.4 ng/ml para: 25(OH)D₃. Heterogeneidad p = 0.007 < 19.4 ng/ml: [1.11 (0.98-1.25)] > 19.4 ng/ml: [0.96 (0.92-0.99)] 25(OH)D. Heterogeneidad p = 0.046 < 19.4 ng/ml: [1.20 (0.97-1.48)] > 19.4 ng/ml: [0.98 (0.95-1.01)] Análisis de sensibilidad No se detecta heterogeneidad por duración del seguimiento. No se detecta heterogeneidad por extracción y aumento unitario de 20 ng/ml para mujeres blancas: 25(OH)D₃: heterogeneidad p = 0.939 25(OH)D: heterogeneidad p = 0.265	Conclusiones La vitamina D plasmática se asoció inversamente con el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico entre las mujeres blancas que residen en latitudes donde los niveles de radiación ultravioleta son comparativamente altos. Es probable que se requiera un umbral mínimo de exposición a la vitamina D tanto del sol como de la dieta para lograr una reducción en el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres blancas posmenopáusicas. Comentarios Limitaciones Inherentes al estudio de casos y controles (sesgo de selección) Única determinación de vitamina D (sesgo de determinación) Falta de información al respecto de la dieta, exposición al sol y uso de suplementos vitamínicos durante el seguimiento Identificación de casos a través de registros de programas de vigilancia, epidemiología y resultados finales Recopilación de información sobre variables confusoras a través de una encuesta postal (sesgo de memoria) Número de casos y controles no suficiente por grupos étnicos para análisis por área geográfica o por estación Fortalezas Composición multiétnica Muestra prediagnóstico Tamaño muestral adecuado Conflicto de interés Los autores declaran no tener conflictos de interés	Riesgo de sesgo moderado

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
McDonnell et al, 2016 (21)	Diseño: Estudio de cohorte retrospectivo basado en datos de dos estudios: - Lappe Cohirt (ECA suplemento de vitamina D y Ca vs placebo) - GrassrootsHealth Cohort (estudio prospectivo poblacional nivel de 25(OH)D sérico y seguimiento del estado salud y niveles Objetivos: Cuantificar la asociación entre la concentración de 25(OH)D y el riesgo de cáncer no de piel en mujeres $\geq$ 55 años Localización y periodo de realización: EE.UU. Enero 2009-diciembre 2014	Población: Mujeres $\geq$ 55 años que participan en cualquiera de los estudios y no tiene diagnóstico de cáncer dentro de los 10 años anteriores. Con al menos 2 evaluaciones de salud y mediciones de 25(OH)D Exposición: Concentración sérica de 25(OH)D, - niveles <20 ng/ml - niveles entre 20-39 ng/ml - nivel >40 ng/ml valores basales y media al final del seguimiento, excepto grupo con cáncer donde la media se hace hasta fecha de diagnóstico Resultados: Cáncer de cualquier tipo excepto de piel Covariables	N sujetos: 2304 mujeres $\geq$ 55 años 1169 cohorte Lappe 1135 cohorte GrassrootsHealth Nº mujeres por grupo <20 ng/ml: 180 20-39 ng/ml: 1352 >40 ng/L: 772 Características cohorte Mujeres $\geq$ 55 años Exclusión Periodo de seguimiento: Media de 3.9 años Pérdidas: Modelo de análisis: - Modelo no ajustado - Modelo ajustado: edad, IMC, fumar, ingesta suplemento Ca	Características generales: - Diferencias entre las dos cohortes: - Edad mayor en Lappe ($p < 0.0001$), IMC mayor en Lappe ($p < 0.0001$), fumar mayor en Lappe ($p < 0.0001$), niveles basales de 25(OH)D menores en Lappe ($p < 0.0001$) y media total niveles 25(OH)D menores en Lappe ($p < 0.0001$). Resultados: 58 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer (48 Lappe y 10 Gsaaroorshealth) - Tasa incidencia ajustada por edad 840/100 000 casos - Tipos de cáncer: mama (25, 43% el más abundante), colon (6, 10%), laringeo (1, 2%), leucemia (3, 5%), pulmón (7, 12%), linfoma (4, 7%), mieloma múltiple (2, 3%), ovario (1, 2%), páncreas (1, 2%), renal (2, 3%), tiroides (2, 3%), uretral (1, 2%) y uterino 83, 5%) - Tasa de incidencia en función de las tres categorías de 25(OH)D tanto para el nivel basal como para la media En ambos casos cuanto mayor era el nivel de 25(OH)D menor incidencia de cáncer: - Línea base: 77% menor de incidencia de cáncer en 25(OH)D ≥ 40 ng/ml vs < 20ng/ml: [0.23 (0.09-0.59)], $p = 0.002$ - Línea media: 71% menor de incidencia de cáncer en 25(OH)D ≥ 40 ng/ml vs < 20ng/ml: [0.29 (0.11-0.77)], $p = 0.02$. - Supervivencia sin cáncer. Comparación frente a categorías 25(OH)D. Diferencias significativas con mayor proporción de sujetos libres de cáncer a los 4 años: ≥ 40 ng/ml: 98% libre < 20 ng/ml: 93% libre - Asociación entre nivel sérico 25(OH)D y riesgo de cáncer, teniendo como referencia valores < 20 ng/ml: Asociación solo en valores ≥ 40 ng/ml <u>Modelo no ajustado:</u> 20-39 ng/ml: [0.61 (0.27-1.36)] $p = 0.22$ ≥ 40 ng/ml: [0.33 (0.13-0.85)] $p = 0.02$. 67% menor riesgo de cáncer <u>Modelo ajustado:</u> 20-39 ng/ml: [0.57 (0.25-1.30)] $p = 0.18$ ≥ 40 ng/ml: [0.33 (0.12-0.90)] $p = 0.03$ - Mujeres con suplemento de Ca, presentaron un 19% menos de riesgo de cáncer. Sin significación	Conclusiones: Los resultados respaldan la asociación inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D y el riesgo de cáncer y resaltan la importancia en la prevención del cáncer conocer y lograr una concentración de 25(OH)D superior a 20 ng/ml. Las concentraciones mínimas deberían estar en 40 ng/ml para reducir la incidencia del cáncer y la mortalidad asociada. Comentarios: Limitaciones: Datos de informes previos Encuestas, con posibles sesgos de recuerdos Diferencias demográficas entre las dos cohortes No se proporciona el número de pérdidas No se ajusta por múltiples variables de confusión (actividad física, historial cáncer, consumo alcohol, etc.) No se realiza evaluación individual Fortalezas: Medida de 25(OH)D basal y anual, realizando la media por sujeto. Suplemento de Ca como covariable separadas Múltiples técnicas de análisis Conflicto de interés - No se recoge la declaración de conflictos de interés - Declara financiación	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Qin B, et al 2016 (20)	Diseño: Estudio de casos y controles de base poblacional Objetivos: Evaluar la ingesta de alimentos lácteos, lactosa, calcio y exposición a la vitamina D (dieta y sol) y el riesgo de cáncer de ovario entre las mujeres afroamericanas Localización y periodo de realización: EE.UU. (11 ciudades) del norte y del sur Entrevista telefónica enero 2016	Población: Mujeres afroamericanas entre 20-79 años de edad Intervención: Consumo de lácteos, lactosa, Ca, vitamina D y exposición a la luz solar. Encuesta telefónica de estilo de vida, información demográfica, antecedentes personales y familiares, etc. Resultados: Riesgo de cáncer de ovario por comparación de cuartiles menor vs mayor. Covariables:	N casos y controles: 490 casos y 656 controles Criterios casos: Mujeres afroamericanas con diagnóstico reciente de cáncer de ovario epitelial invasivo. Identificadas dentro de los registros de cáncer Criterios controles: Mujeres afroamericanas, identificadas mediante llamadas aleatorias, emparejadas a grupos de edad de 5 años y estado de residencia. Pérdidas: 84 casos y 77 controles por no cumplir características Modelo de análisis: dividido en 4 cuartiles comparación menor vs mayor: <u>Lácteos por semana:</u> Q1 (<2,6), Q2 (2,7-4,7), Q3 (4,8-8,3) y Q4 (>8,4) <u>Leche por semana:</u> Q1 (<0,8), Q2 (0,9-1,7), Q3 (1,8-4,1) y Q4 (>4,2) <u>Queso por semana:</u> Q1 (<0,9), Q2 (1-1,7), Q3 (1,8-3,1) y Q4 (>3,2) Dividido en tres categorías: <u>Leche entera:</u> no, <2,3 o > 2,3 <u>Leche baja en grasa o desnatada:</u> no, <2 y > 2 <u>Yogur por semana:</u> no, <0,5 y >0,5 2 modelos <u>Modelo 1,</u> ajustado por edad, región, consumo total de energía <u>Modelo 2:</u> ajustado también a factores de confusión o riesgo para el cáncer de ovario incluida la educación, el uso de anticonceptivos orales, no partos, estado de menopausia, ligadura de trompas, antecedentes familiares de cáncer en primer grado, etc.	Características generales: Diferencias significativas entre casos y controles. Los casos presentaban mayor edad ($p < 0.001$), mayor nº vivía en el Sur ($p < 0.001$), menor probabilidad de tener hijos ($p = 0.002$), menor uso de anticonceptivos orales ($p = 0.002$), menor probabilidad de tener ligadura de trompas ($p = 0.03$) y más propensos a tener historia familiar de cáncer de mama o de ovario ($p = 0.002$). También presentan menor consumo de alcohol ($p = 0.001$) y menor uso de talco ($p = 0.003$) Resultados <u>Consumo lácteo:</u> [OR (IC 95%)] - Asociación positiva pero no significativa de consumo de lácteos totales. - Solo el consumo de leche entera se asociaba de forma significativa con un mayor riesgo de cáncer de ovario. - Modelo 1: [1.61 (1.10-2.35)] $p = 0.01$ - Modelo 2: [1.85 (1.05-3.27)] $p = 0.02$ - No se encontró asociación con la leche baja en grasa, yogures o queso <u>Ingesta de Ca</u> - Ingesta de Ca se asoció de forma significativa con menor riesgo de cáncer de ovario en los tres casos: - Total: - Modelo 1: [0.63 (0.42-0.94)] $p = 0.012$ - Modelo 2: [0.51 (0.30-0.86)] $p = 0.009$ - Ca diario dieta - Modelo 2: [0.52 (0.28-0.98)] $p = 0.049$ - Suplemento Ca - Modelo 1: [0.57 (0.43-0.77)] $p < 0.001$ - Modelo 2: [0.52 (0.35-0.79)] $p = 0.007$ <u>Ingesta vitamina D</u> - No se encontró asociación entre vitamina D y el riesgo de cáncer de ovario. - Solo en suplemento se observó asociación inversa frente a los no consumidores en el modelo 1: [0.67 (0.50-0.89) $p = 0.03$] <u>Consumo de lactosa</u> - Consumo de lactosa aumenta el riesgo de cáncer de ovario, en modelo 2: [1.97 (1.25-3.10)] $p = 0.008$ <u>Horas de luz</u> - Todo el año, no aumento de riesgo, van en sentido inverso, pero no significativo - Meses verano: menor nº de horas aumenta riesgo cáncer - Modelo 1: [0.71 (0.52-0.98)] $p = 0.04$ - Modelo 2: [0.71 (0.51-0.99)] $p = 0.049$ No asociación significativa entre ninguno de los nutrientes y las horas de luz en el IMC, menopausia y anticonceptivos. Tampoco en el análisis por subgrupo de cáncer	Conclusiones No existe una asociación entre la vitamina D y el riesgo de cáncer de ovario. La exposición al sol en los meses de verano y la dieta rica en Ca y baja en lactosa puede ser beneficiosa para prevenir cáncer de ovario en mujeres afroamericanas. Comentarios Limitaciones Inherentes al estudio de casos y controles (sesgo de selección) Datos sobre estilo de vida recogidos inicialmente a través de una entrevista telefónica (sesgo de medición) Dieta evaluada mediante un cuestionario auto-administrado que recoge el consumo durante el año previo (sesgo memoria). Falta de datos sobre uso de protección solar y vestimenta Fortalezas Tamaño de la muestra Distintas zonas (norte y sur), aumenta la diversidad y la generalización de los resultados Conflictos de interés Los autores declaran no tener conflictos de interés	Riesgo de sesgo moderado

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Schenk, et al 2014 (16)	Diseño: Estudios anidado de casos y controles con datos procedentes de ECAs (<i>Prostate cancer prevention trial</i>, PCPT) Objetivos: Evaluar la asociación entre el nivel de 25(OH)D sérico y el riesgo de cáncer de próstata Localización y periodo de realización: EEUU	Población: Hombres que participan en el ECA (55 años o más con examen rectal normal y niveles de PSA ≤ 3 ng/ml y sin antecedentes de cáncer de próstata) Intervención: Nivel de 25(OH)D Comparación: Resultados: Riesgo de cáncer de próstata en función de 25(OH)D por cuartiles Covariables: Inicio del estudio: Edad, raza/etnia, antecedentes familiares de primer grado con cáncer de próstata, actividad física, alcohol, fumar, diabetes. IMC Al año: circunferencia cintura y cadera, alcohol, vitamina D, Ca, latitud del ecuador	N casos y controles: Casos, n = 1695 Controles, n= 1682 Criterios casos: Hombres con cáncer de próstata al final del estudio, con PSA > 4 ng/ml (n = 803) o con biopsia anormal al final del estudio (n = 892) que tenían muestras de sangre disponibles Criterios controles: Hombres sin cáncer de próstata al final de estudio (n=1682). Los controles se ajustaron por edad, antecedentes familiares de primer grado de cáncer de próstata. Periodo de seguimiento: Seguimiento de 7 años Pérdidas: Modelo de análisis [OR (IC95%)] Dividido en cuartiles comparación menor vs mayor y nivel de Gleason a tres niveles (2-6, 7 y 8-10) Análisis por brazo de tratamiento del ECA, (placebo vs finasteride vs combinados) Modelo ajustado por raza (blanco, afroamericano u otra) Las variables coincidentes, edad, historia familiar, colesterol, IMC, actividad física, diabetes, latitud, ingesta de Ca. Estas no modificaron el efecto estimado en más de un 10% y no se incluyen en el modelo final Análisis por edad: < 65 años vs ≥ 65 años Análisis por IMC: < 25, 25-29 y ≥ 30 Kg/m² <u>Análisis de sensibilidad:</u> eliminación de los cánceres diagnosticados el primer año del estudio	Características generales: Participantes eran: mayoría blancos (casos 93% y controles 79%), con sobrepeso (51% y 53%), poco activos (42% en ambos casos), no diabéticos (95% y 93%), ex fumadores (58% y 59%), sin antecedentes de cáncer de próstata (ambos 78%) y consumo alcohol moderado (69% y 68%). Nivel de 25(OH)D más bajas en sujetos no blancos, con sobrepeso, menor actividad física, diabéticos, fumadores actuales, de latitudes más altas y los sujetos que consumían menos alcohol o Ca. Con diferencias significativas los casos presentaban mayor probabilidad de ser de latitudes altas (p = 0,02) y menor probabilidad de tener antecedentes de diabetes (p < 0.001). Resultados <u>Asociación entre nivel 25(OH)D y riesgo cáncer de próstata por grado y brazo de tratamiento:</u> [OR (IC 95%)] • Placebo: riesgo de cáncer tiende a aumentar en Gleason 2-6 y 7 y Q3 y Q4, es decir 25(OH)D $\geq 56,8$ nmol/L. Solo significativo: – Gleason 2-6 y Q4: [1.25 (0.94-1.66)] p = 0.05 • Finasteride: no se asocia • Combinado (placebo + tratamiento): aumento de las concentraciones de 25(OH)D se asoció con una disminución lineal significativa del riesgo en Gleason 8-10 – Gleason 8-10 y Q4: [0.55 (0.32-0.94)] p = 0.04 Análisis de sensibilidad Autores aseguran resultados similares, no se muestran los datos <u>Análisis por edad</u> (< 65 años vs ≥ 65 años) No mostraron diferencias estadísticamente significativas, los riesgos por Gleason 2-6 y 7 eran similares, pero en Gleason 8-10 la asociación del riesgo tendía a ser mayor en hombres ≥ 65 años, aunque las diferencias no fueron significativas <u>Análisis por IMC</u> (< 25 kg/m², 25 a < 30 kg/m² y ≥ 30 kg/m²) Como en el caso de la edad, No hubo asociación.	Conclusiones: Los resultados sugieren una posible asociación protectora entre el nivel de 25(OH)D y el riesgo de cáncer de alto grado, pero también sugieren que los niveles de 25(OH)D pueden estar relacionadas con un mayor riesgo de cáncer de bajo grado. Comentarios: Limitaciones Solo una toma de 25(OH)D al inicio del estudio Información sobre variables de confusión obtenida al inicio del estudio mediante cuestionario (sesgo memoria, medición) Mayoría cáncer de bajo grado (77%), importancia clínica no está clara Pocos cánceres de gado alto (n = 127) muestra pequeña Pocos afroamericanos que presentan mayor riesgo de cáncer de próstata Fortalezas Tamaño de la muestra Revisión anual Conflicto de interés • Los autores declaran no tener conflictos de interés. • Declaran financiación de beca	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Skaaby et al 2014 (22)	Diseño: Estudio de cohorte retrospectivo basado en tres estudios: Monica10 estudio poblacional, Inter99 ECA investiga estilo vida y enfermedades cardiovasculares Health2006 poblacional Objetivos: Cuantificar la asociación entre el estado de la vitamina D, según niveles séricos de 25(OH)D y el tipo específico de cáncer según la CIE-7 y CIE-10 en tres poblaciones danesas Localización y periodo de realización: Dinamarca. Seguimiento 11 julio 2011 de tres cohortes: Monica10 (1993-4) Inter99 (199-2001) Health2006 (2006-8)	Población: Participantes reclutados de 3 estudios poblacionales - Monica10: población entre 40-71 años - Inter99: población entre 30-60 años - Health2006: población entre 18-69 años Registro de cáncer Análisis de solo mujeres en el cáncer de mama y útero y análisis de solo hombres en el cáncer de próstata Exposición: Nivel sérico de 25(OH)D Comparación: Cuartiles nivel 25(OH)D 4 cuartiles Q1, Q2, Q3, Q4 de menor a mayor) Efectos clínicos: Cáncer de cualquier tipo excluyendo los diagnosticados durante los 2 primeros años del estudio Covariables - Educación, consumo de pescado, actividad física, fumar, consumo alcohol, IMC	N sujetos: Total de 12204 Monica10 :2649 Inter99: 6146 Health2006: 3409 Características cohorte De los tres estudios solo se incluyeron los participantes con origen del norte de Europa (daneses, noruegos, suecos, islandeses) Exclusión: Pacientes para los que no se dispone de información sobre las variables objeto de estudio Periodo de seguimiento: Media 11.3 años - Monica10: 16.8 años - Inter99: 11.5 años - Health2006: 4 años Pérdidas: Modelo de análisis: <u>Modelo 1:</u> ajustado por genero <u>Modelo 2:</u> modelo 1 + educación, estación de extracción, actividad física, fumar, alcohol, consumo pescado e IMC Análisis adicionales personas que desarrollan cáncer en los dos primeros años del estudio. Análisis estratificados por IMC se excluyeron IMC < 18,5 Kg/m² Incluyeron: Cuestionarios Examen físico y Análisis de sangre Exclusión Personas con antecedentes de cáncer antes del inicio del estudio	Características generales: - Niveles de VitD más altos estudio de Monica10 y más bajos en Helath2006, estudio de Inter99 nivel intermedio. - Niveles vitamina D más altos en verano y otoño (p<0.001) - Niveles más alto sujetos con IMC normal y más bajos en individuos con bajo peso y sobrepeso (p<0.001) - Niveles más altos en individuos con actividad física (p<0.001). - Niveles más altos en consumidores de alcohol (Monica10 y Helath2006, p<0.001 y Inter99 P = 0.024) - Niveles más bajos en sujetos fumadores (p <0.001) Datos de cáncer: N (Media, DE) Antes del estudio: 471 (53.7, 27.6) Cáncer después: 1248 (57.4, 27) Sin cáncer: 10845 (51.8, 26.5) Resultados: Cáncer detectados y [HR (IC 95%)] Q1 vs Q4 de menor a mayor - Todos: 1248 (10.6%): - Modelo 1: [1.06 (0.90-1.25)] p = 0.451 - Modelo 2: [1.10 (0.93-1.29)] p = 0.285 - Todos excepto cáncer de piel distinto del melanoma. 951 (8%) - Modelo 1: [0.91 (0.75-1.10)] p = 0.356 - Modelo 2: [0.98 (0.81-1.19)] p = 0.898 - Cabeza y cuello: 44 (0.4%) - Modelo 1: [0.31 (0.11-0.84)] p = 0.029 - Modelo 2: [0.45 (0.16-1.26)] p = 0.198 - Colorrectal: 153 (1.2%) - Modelo 1: [0.82 (0.51-1.32)] p = 0.651 - Modelo 2: [0.82 (0.51-1.35)] p = 0.666 - Bronquios y pulmón: 126 (1%) - Modelo 1: [0.63 (0.36-1.11)] p = 0.068 - Modelo 2: [0.91 (0.51-1.62)] p = 0.700 - Mama: 174 (1.4%) - Modelo 1: [1.05 (0.68-1.61)] p = 0.984 - Modelo 2: [1.11 (0.71-1.71)] p = 0.821 - Útero: 27 (0.2%) - Modelo 1: [2.86 (0.77-10.57)] p = 0.059 - Modelo 2: [2.32 (0.62-8.75)] p = 0.145 - Próstata: 133 (1.1%) - Modelo 1: [0.93 (0.56-1.53)] p = 0.920 - Modelo 2: [0.91 (0.54-1.52)] p = 0.982 - Órganos urinarios: 48 (0.4%) - Modelo 1: [1.24 (0.50-3.10)] p = 0.752 - Modelo 2: [1.47 (0.58-3.75)] p = 0.508 - Melanoma maligno: 56 (0.5%) - Modelo 1: [1.53 (1.14-2.07)] p = 0.003 - Modelo 2: [1.43 (1.05-1.93)] p = 0.015 - Cáncer de piel no melanoma: 398 (3.3%) - Modelo 1: [1.42 (0.68-2.95)] p = 0.110 - Modelo 2: [1.18 (0.56-2.48)] p = 0.275	Conclusiones: No se encontraron asociaciones significativas entre el estado de la vitamina D y la incidencia del cáncer total o específico, a excepción de la asociación con el cáncer de piel no melanoma. Los resultados no indican que exista un impacto de la vitamina D en la incidencia del cáncer. Sin embargo, podría ser beneficiosa en la prevención de algunos tipos de cáncer y no tener efecto perjudicial en otros. Se necesitan estudios que aclaren estos puntos Comentarios Fortalezas: Gran tamaño muestral Diseño longitudinal que minimiza el riesgo de relación causal inversa (enfermedad modifica el estilo de vida). Largo tiempo de seguimiento Limitaciones Mediciones de 25(OH) D en los tres estudios de forma diferente Identificación de casos a través del registro danés Uso de cuestionarios para evaluar el resto de las variables (sesgo de memoria, sesgo de medición) Heterogeneidad entre estudios Conflicto de interés Los autores declaran no tener conflictos de interés	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>Asociación entre elevaciones de 10 nmol/L de vitamina D e incidencia de distintos tipos de cáncer</u> Solo en cáncer colorrectal en el modelo 1 y el cáncer de piel no melanoma en ambos modelos presentan asociaciones estadísticamente significativas entre el estado más alto de vitamina D y la incidencia de cáncer • Colorrectal: modelo 1[0.93 (0.87-1)], p = 0.05 • Cáncer de piel no melanoma: 398 (3.3%) – Modelo 1: [1.06 (1.02-1.10)] p = 0.003 – Modelo 2: [1.06 (1.02-1.10)] p = 0.007 <u>Asociación entre niveles vitamina D e incidencia de distintos tipos de cáncer excluyendo sujetos desarrollan cáncer en los dos primeros años del estudio (modelo 2).</u> Solo el cáncer de piel no melanoma presentan asociaciones estadísticamente significativas – Modelo 2: [1.05 (1.01-1.10)] p = 0.02 <u>Asociación entre niveles vitamina D e incidencia de distintos tipos de cáncer estratificado por sexo</u> Ajustado por: edad, educación, estación de extracción, actividad física, fumar, y consumo de alcohol y consumo de pescado. P por elevación de 10 nmol/L de vitamina D Solo el cáncer de piel no melanoma presentan asociaciones estadísticamente significativas tanto en hombres como en mujeres – Hombres: [1.06 (1.0-1.12)] p = 0.048 – Mujeres: [1.06 (1.0-1.12)] p = 0.050 <u>Asociación entre niveles vitamina D e incidencia de distintos tipos de cáncer estratificado por IMC</u> Compara IMC $\leq$ 25 kg/m² vs IMC > 25 kg/m² Ajustado por: sexo, edad, educación, estación de extracción, actividad física, fumar, y consumo de alcohol y consumo de pescado. P por elevación de 10 nmol/L de vitamina D. Sujetos con IMC <18.5 Kg/m² fueron excluidas Solo el cáncer de piel no melanoma presentan asociaciones estadísticamente significativas cuando el IMC > 25 kg/m² – IMC > 25 kg/m²: [1.09 3(1.0-1.15)] p = 0.003		

Anexo 5.1.3 Cardiovascular

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Bajaj et al 2014 (12)	Diseño: Estudio de cohorte prospectivo como parte de otro estudio Objetivos: Investigar la asociación inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D y el riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular (ECardioV) Localización y periodo de realización: EE.UU. (6 1º reclutamiento: 2000-2002 (osteoporosis y fracturas), n = 5994 2º contacto: 2003-2005 (estudio del sueño), n = 3135	Población: 3019 del estudio de cohortes Hombres mayores de 65 años que participan en estudio anterior y realiza encuesta de salud sobre sueño con o son evento de ECardioV Exposición: Concentración sérica de 25(OH)D, - niveles <20 ng/ml deficiencia - niveles entre 20-30 ng/ml insuficiencia - nivel >30 ng/ml suficiente <u>Límite más estricto:</u> - niveles ≤12 ng/ml severa deficiencia - niveles entre 12.1-19.9 ng/ml leve o moderada deficiencia - nivel ≥20 ng/ml suficiente Efectos clínicos: Agrupados en: - Evento de cardiopatía coronaria - Evento cerebrovascular - Enfermedad cardiovascular por todas las causas (eventos coronarios, cerebrovasculares y enfermedad vascular periférica) Covariables: - Nivel de educación - Fumar - Uso de medicamentos (colesterol, presión arterial) - Dieta - Actividad física - IMC - Diabetes - Tasa filtración glomerular - Cafeína - Estación del análisis - Suplemento vitamina D - etc.	N sujetos: 3019 hombres 749 al menos un ECardioV 503 al menos un evento enfermedad coronaria (EEC) 214 al menos un evento cerebro vascular (ECerebroV) Edad ≥ 65 años Características cohorte: < 20 ng/ml: 416 >20ng/ml: 2603 Exclusión: Periodo de seguimiento: Media de 5.9 años y mediana de 7.2 años Pérdidas: 90 + 26 Modelo de análisis: <u>Modelo mínimamente ajustado:</u> ajustado por edad, raza, centro estudios, estación de análisis, laboratorio <u>Modelo totalmente ajustado:</u> modelo mínimo más educación, IMC, actividad física, fumar, alcohol, presión sistólica y diastólica, uso de estatinas, historia de hipertensión, de diabetes y de eventos cardiovasculares	Características generales: Se analizaron en tres grupos. Todos, o por nivel de 25(OH)D en < 20 ng/ml (n = 416) o ≥ 20 ng/ml (n = 2603). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a nivel de: edad (p = 0.002), mayor población caucásica (p <0.001), nivel educativo (p = 0.01), IMC (p< 0.001), actividad física (p<0.001), consumo de alcohol (p = 0.007), diabetes (p < 0.001) y estación de recogida sangres (p< 0.001) entre los dos grupos por nivel de 25(OH)D. Resultados: - De forma general no existe asociación significativa entre nivel de vitamina D (< 20 ng/ml o ≥ 20 ng/ml) y los riesgos de EcardioV o EEC, tanto en los modelos mínimamente ajustados como totalmente ajustados. Ni en los ECerebroV en modelo totalmente ajustados. - ECardioV: mínima [1.03 (0.83-1.27)], total [0.91 (0.73-1.13)] - EEC: mínima [0.95 (0.73-1.25)], total [0.81 (0.61-1.07)] - ECerebroV: total [1.34 (0.92-1.95)] - Solo ECerebroV en modelo mínimamente ajustados presenta riesgo significativo [1.44 (1-2.08)] - No hay diferencias de riesgo entre el grupo con o sin suplemento de vitamina D para el riesgo de ECardioV y EEC (p = 0.82 y P = 0.88, respectivamente). - Grupo sin suplemento de vitamina D presenta mayor riesgo de ECerebroV [1.70 (1.02-2.83)] - Los resultados se mantienen similares al excluir 1265 hombres que tenían EcardioV o ECerebroV al inicio del estudio (los autores no presentan datos) - Si el análisis del nivel de 25(OH)D en suero se realiza de forma continua no se ve ninguna asociación: - EcardioV: [0.91 (0.80-1.03)], p = 0.14 - EEC: [0.86 (0.73-1.01)] p = 0.06 - ECerebroV: [1 (0.81-1.23)] p = 0.98 Análisis sensibilidad: Los resultados fueron similares para los diferentes puntos de corte de nivel de vitamina D y el riesgo de ECardioV <u>Límite más estricto para suficiencia de nivel de vitamina D</u> Riesgo de ECardioV Deficiencia (< 20 ng/ml): [0.88 (0.69-1.13)] p = 0.33 Deficiencia grave (≤12 ng/ml): [0.73 (0.43-1.24)] p 0.33 Insuficientes (20-30 ng/ml): [0.96 (0.82-1.14)] p = 0.66 Deficiencia leve o moderada (12.1-19.9 ng/ml): [0.94 (0.75-1.19)] Tampoco hay significación para EEC y ECerebroV	Conclusiones: La vitamina D 25(OH)D no se asoció con riesgo de eventos cardiovasculares y enfermedad coronaria. Sin embargo, los hombres con déficit de vitamina D se asociaban con un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares. Comentarios: Limitaciones Solo una medición de niveles de 25(OH)D. Mayoría de hombres caucásicos (90 %) difícil extrapolación de datos. Muestra con déficit de vitamina D (n = 416) mucho más pequeño que el grupo con suficiente vitamina D (n = 2603). Fortalezas: Diseño prospectivo Tamaño de la muestra Distribución geográfica (distintos estados de EE.UU.) Amplia información de las covariables Análisis de sensibilidad Conflicto de interés - Los autores declaran no tener de conflictos de interés. - Declaran financiación	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Vítezona et al 2015 (13)	Diseño: Estudio de cohorte prospectivo como parte de estudio poblacional Objetivos: Investigar la asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D y el riesgo de fibrilación auricular (FA). Localización y periodo de realización: Holanda 1990-1999	Población: 7983 del estudio de cohortes 3828 tenían datos de 25(OH)D en la ronda de examen 1997-99. Población general mayor de 55 años que realiza encuesta de salud y presentan FA Exposición: Concentración sérica de 25(OH)D, - niveles < 50 nmol/L deficiencia de vitamina D - niveles 50-75 nmol/L insuficiencia - nivel ≥ 75 nmol/L estado adecuado de vitamina D Comparación: Niveles de concentración en suero de 25(OH)D y relación con la FA Efectos clínicos: Fibrilación auricular (FA) diagnosticado mediante ECG Covariables - Nivel de educación - Nivel ingresos - Fumar - Uso de medicamentos (colesterol, presión arterial) - Dieta - Actividad física - IMC - Circunferencia de la cintura - Diabetes - Tasa filtración glomerular	N sujetos: 3395 participantes Características cohorte FA n = 263 Edad media: 71 años Mujeres 2007 (59%) [25(OH)D] media: 49.3 nmol/L Exclusión: 434 excluidos por no tener datos de FA, FA era prevalente o falta información de seguimiento Periodo de seguimiento: Reevaluación cada 3-4 años Final seguimiento 2010 Media 12 años Pérdidas: Modelo de análisis: - Modelo 1 crudo: edad y género - Modelo 2: ingresos, educación, IMC, actividad física, calidad de la dieta, consumo tabaco estación de extracción - Modelo 3: medicación y diagnóstico de distintas enfermedades	Características generales: Participantes con deficiencia o insuficiencia de 25(OH)D presentaban: menor educación, mayor edad, mayor nº de ♀, mayor IMC, menores ingresos y diabetes y enfermedad cardiovascular. Resultados: <u>Modelo 1:</u> no existe asociación entre el estado de la 25(OH)D y la FA. [HR IC95%] - Medición continuada: [0.95 (0.90-1.01)] - Medición por puntos de corte insuficiente y adecuado vs deficientes - niveles insuficientes: [0.79 (0.58-1.07)] - niveles adecuados: [0.74 (0.50-1.08)] <u>Modelo 2:</u> no significativos - Medición continuada: [0.96 (0.91-1.02)] - Medición por puntos de corte insuficiente y adecuado vs deficientes - niveles insuficientes: [0.82 (0.60-1.11)] - niveles adecuados: [0.76 (0.52-1.12)] <u>Modelo 3:</u> no significativos - Medición continuada: [0.97 (0.92-1.03)] - Medición por puntos de corte insuficiente y adecuado vs deficientes - niveles insuficientes: [0.85 (0.62-1.15)] - niveles adecuados: [0.81 (0.55-1.20)] Ajuste por Ca no modifica resultados Interacción entre Ca y 25(OH)D no significativo Análisis sensibilidad: Eliminados casos cardiopatía coronaria antes de FA Excluir participantes con suplemento de vitamina D Ninguno de los dos análisis varió los resultados (se muestran datos)	Conclusiones: El estudio no apoya la hipótesis de que el estado de la vitamina D desempeñe un papel importante en la etiología de la FA en ancianos. Estudios con más mediciones de niveles de 25(OH)D en otras poblaciones pueden arrojar otros datos. Comentarios Limitaciones Solo una medición de niveles de 25(OH)D Falta de datos de cardiopatías vascular Falta de datos de hormona paratiroidea Diagnóstico de FA mediante ECG, podría subestimar prevalencia de FA Participantes solo caucásicos Fortalezas: Diseño prospectivo Amplia información de las covariables. Conflictos de interés: - Los autores declaran no tener conflictos de interés. - Declaran financiación	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Wannamethee et al 2014 (14)	Diseño: Estudio de cohorte prospectiva Objetivos: Examinar las relaciones entre la hormona paratiroidea (PTH) y la 25(OH)D, así como los metabolismos minerales de Ca y P y la incidencia de insuficiencia cardíaca (IC) en hombres mayores con o sin enfermedad cardiovascular establecida (infarto miocárdico o ictus) Localización y periodo de realización: Reino Unido Pacientes reclutados entre 1978 y 1980 (40-59 años) y evaluados posteriormente 1998-2000 sobrevivientes (60-79 años)	Población: Participantes mayoritariamente europeos blancos entre 60-79 años, hasta junio 2012 que participan en cribado poblacional Exposición: Concentración de vitamina D, mediante: 25(OH)D y PTH Efectos clínicos: Insuficiencia cardíaca (IC) Covariables medidas 1998-2000: • IMC • Circunferencia cintura • Fumar • Actividad física • Clase social • Consumo alcohol • Presión arterial • Lípidos en sangre • Función pulmonar • Filtración glomerular	N sujetos 4252 hombres (77 % sobrevivientes) asistieron al examen 1998-2000. De ellos 3843 hombres tuvieron una medida de PTH y 25(OH)D. Se excluyeron 112 hombres con insuficiencia cardíaca prevalente. Total, n = 3731 para el análisis Características cohorte: Edad media 60-79 años (a junio 2012) 4 grupos: Cuartil 1 (<14 ng/ml): 915 Cuartil 2 (14-18 ng/ml): 989 Cuartil 3 (19-25 ng/ml): 847 Cuartil 4 (>26 ng/ml): 895 Exclusión, De 3843 se excluyeron 112 hombres con insuficiencia cardíaca prevalente Periodo seguimiento: Media de 13 años Pérdidas: Modelo de análisis Ajustado por <u>Modelo 1:</u> edad, fumar, clase social, alcohol, actividad física, IMC, colesterol, diabetes, existencia previa de IM o ictus, FA, tasa de filtración glomerular y frecuencia cardíaca	Características generales: • 3731 incidencia IC 287, tasa 7.3/1000 personas/año • 528 con infarto miocárdico o ictus prevalente /85 casos IC • Pacientes con infarto de miocardio presentan tasa significativamente más altas • 3203 casos, tasa 18.6 vs 202 casos tasa 5.8, (p< 0.0001) • Nivel medio plasmático de PTH (44.7 ng/ml) y 25(OH)D (19 ng/ml) • Deficiencia grave de vitamina D (< 10ng/ml) está presente en el 10.3 % de los sujetos <u>Características basales</u> PTH se asoció con: edad, IM, factores riesgo cardiovascular (hipertensión, disfunción renal, Asociaciones inversas entre PTH y 25(OH)D vs Ca Resultados: <u>PTH e incidencia de IC</u> • La incidencia de IC acumulada por cuartiles de PTH, en todos los hombres (p<0.0001) • La incidencia de IC acumulada por cuartiles de PTH en hombres sin IM o ictus (p<0.001) y con IM o ictus (p=0.01) • Ajustados por edad RR IC 95% – Todos: 1 – [0.88 (0.61-1.25)] – [0.83 (0.58-1.19)] – [0.72 (1.26-2.35)] • Ajuste covariables – No altera los resultados en los 2 trimestres intercuartiles – Aumenta el riesgo solo cuando se eleva el trimestre superior frente al resto PTH < 55.6 y PTH ≥ 55.6 • Ajustado a hombres con o sin IM o ictus – Mayor riesgo en ambos casos en el ajuste de las variables al modelo 3. • Análisis de sensibilidad, PTH mostro asociación positiva con la IC y la reducción de la FE – RR ajustada a IC y FE reducido y ajustado a modelo 3: [1.92 (1.28-2.81)] – RR ajustada a IC y HFpFE: [1.90 (0.95-3.81)] <u>25(OH)D, Ca y P e incidencia IC</u> • Asociación entre 25(OH)D, Ca y P con riesgo de IC es una asociación no significativa. Tampoco en sujetos con déficit de 25(OH)D (<10 ng/ml) [1.07 (0.67-1.71)]	Conclusiones: La hormona paratiroidea (PTH) elevada se asocia con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, pero no el nivel 25(OH)D o el metabolismo mineral (Ca y P) en hombre mayor con o sin evento de enfermedad cardíaca. Son necesarios más estudios para esta asociación y probar cualquier asociación causal. Comentarios: Limitaciones: solo incluye hombres, solo incluye población europea, solo incluye población mayor Fortaleza realiza análisis de sensibilidad Conflicto de interés: • Los autores declaran no tener conflictos de interés. • Declara fuente financiación.	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Judd SE, et al. 2016 (15)	Diseño: Caso control anidado. Tanto los casos como los controles son tomados de la población que participa en el registro de REGARDS (<i>Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke</i>). Objetivos: Examinar la asociación de la 25(OH)D con el ictus (accidente cerebrovascular) en una gran cohorte bi-racial (blancos y negros) de adultos que viven en comunidad Localización y periodo de realización: Participantes entre 2003-7 Registro en EEUU	Población: Adultos blancos o negros, edad media 45 años, que residen en viviendas comunitarias. Muestra aleatoria estratificada de los participantes del REGARDS (cohorte de comparación). Selección al azar y estratificado en cada extracto por: Raza: 50% negros, 50% blancos, Edad: 20 % 45-54 años, y 20% de 55-64, 25 % 65-74, 25 % 75-84 y 10 % ≥85 años Intervención Accidente cerebrovascular (ictus) en relación con el nivel de 25(OH)D Comparación: Pacientes sin ictus y relación con nivel 25(OH)D Resultados: Niveles de vitamina D, concentración de 25(OH)D < 20 ng/ml 20-30 ng/ml >30 ng/ml Covariables: Edad, sexo, fumar, raza, educación, IMC, presión arterial, circunferencia de la cintura, historia de enfermedades coronarias, diabetes, etc.	N casos y controles: 1547 participantes <u>Casos:</u> 610 participantes que desarrollaron ictus durante el seguimiento hasta 2011 <u>Controles:</u> 937 sin ictus. Criterios casos: Accidente cerebrovascular (ictus) Clasificación en: • Apoplejía según definición OMS • Otros eventos accidentes cerebrovasculares clínicos: – isquémicos: etiológicos de oclusión de vasos pequeños, aterosclerosis de vasos grandes o no clasificados – hemorrágicos: hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea Criterios controles: pacientes sin ictus Periodo de seguimiento: Pérdidas: Excluidos 97 habían ya tenido ictus 79 faltaba dato sobre concentración 25(OH)D Modelos de análisis: 3 Modelos secuenciales: <u>Modelo 1:</u> edad, sexo, raza <u>Modelo 2:</u> modelo 1 + PAS, estación de la extracción de sangre, IMC, factores clínicos (diabetes, cardiopatía coronaria, fibrilación auricular, tabaquismo...) <u>Modelo 3:</u> modelo 2 + marcadores metabólicos (P, Ca, PTH), lípidos (HDL, LDL, colesterol, triglicéridos) Análisis de sensibilidad para el efecto del estudio de la raza dada la variabilidad en la distribución en las 25(OH)D, la prueba de significación estadística se usó $p < 0.10$.	Características generales: <u>Características participantes:</u> Los grupos con distintos niveles de 25(OH)D presentan diferencias significativas en: > n° mujeres, > n° negros, > IMC, > circunferencia cintura, > PA, < estatus social, > tabaquismo actual, > diabetes, > consumo antihipertensivo, aspirina y estatinas, > hormona paratiroidea. Todos con valor $p < 0.001$ Resultados Riesgo de ictus asociado a menor 25 (OH)D en los 3 modelos estudiados según referencia de 25(OH)D 20-30 ng/ml vs <20 ng/ml: • Modelo 1, [1.07 (0.81-1.42)] vs [1.61 (1.18-2.21)] $p = 0.003$ mayor riesgo, • Modelo 2, [1.21 (0.87-1.69)] vs [1.60 (1.11-2.33)] $p = 0.01$ se mantiene el riesgo y • Modelo 3, [1.33 (0.89-1.96)] vs [1.85 (1.17-2.93)] $p = 0.009$ aumenta la magnitud del riesgo. Riesgo de ictus asociado a menor 25(OH)D en los 3 modelos estudiados y por raza. No se asocia significativamente la menor 25(OH)D y mayor riesgo de ictus en el análisis por raza. • negro: – modelo 1, [1.74 (1.17-2.57)] vs [1.65 (1.06-2.47)] $p = 0.02$, – modelo 2, [1.76 (1.07-2.89)] vs [1.49 (0.88-2.54)] $p = 0.14$ – modelo 3, [2.21 (1.24-3.95)] vs [2.06 (1.04-4.07)] $p = 0.03$. • blanco: – modelo 1, [0.89 (0.61-1.29)] vs [1.15 (0.80-1.65)] $p = 0.42$, – modelo 2, [0.92 (0.57-1.48)] vs [1.23 (0.78-1.91)] $p = 0.36$ – modelo 3, [1.07 (0.61-1.88)] vs [1.48 (0.83-2.62)] $p = 0.19$. Por raza: Negro [2.62 (1.18-5.83)] vs blanco [1.64 (0.83-3.24)] Las asociaciones entre la 25 (OH)D se mantienen sin cambios independientemente del subtipo de ictus isquémico o hemorrágico, o cuando se analizaron por raza – Isquémicos: niveles bajos de 25 (OH)D se asocian con alto riesgo de ictus, pero solo son estadísticamente significativos en la enfermedad de vasos pequeños y los no clasificados. – hemorrágicos: niveles bajos de 25 (OH)D se asocian con alto riesgo de ictus. < 20 vs > 30, $p = 0.05$	Conclusiones Los niveles bajos de 25(OH)D se asocian con alto riesgo de ictus, independientemente de la raza. Los autores sugieren tratamientos de déficit de vitamina D para disminuir el riesgo de ictus. Comentarios Limitaciones Solo una medida basal de 25(OH)D Solo blancos y negros limita extrapolación a otras etnias No se obtuvieron mediciones directas o indirectas de la vitamina D biodisponible, y no se pudo examinar las asociaciones de vitamina D biodisponible con el ictus y si analizar si estas medidas difieren de las medidas tradicionales de 25(OH) D Determinación del ictus y características basales de los pacientes mediante entrevista telefónica No se ajusta por actividad física. Fortalezas Recopilación estandarizada de datos Conflictos de interés: • Los autores declaran no tener conflicto de interés	Riesgo de sesgo serio

Anexo 5.1.4 Sistema circulatorio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Folsom AR, et al. 2014 (39)	Diseño: Análisis retrospectivo de un estudio de cohortes poblacional prospectivo Objetivos: Análisis prospectivo una cohorte de riesgo de aterosclerosis en Comunidades (ARIC), sobre si el nivel de 25(OH) D está asociado de manera inversa con la incidencia de enfermedad tromboembólica (ETV) y si explica en parte el exceso en población afroamericana de la ETV en la muestra. Localización y periodo de realización: EE.UU. Recopilación de cohorte de 1987-89, primer seguimiento y análisis en 1990-1992, 2012-13 medición de vitamina D	Población: Población del estudio de ARIC (Riesgo de aterosclerosis en las comunidades) primera encuesta = 15 792 ♂ y ♀ entre 45-64 años 2 encuesta: 14 348 participantes, exclusión quedaron 12752 (9618 blancos y 3134 afroamericanos) Exposición: Sufrir y tener diagnosticado un evento ETV o embolia pulmonar Clasificación: 5 percentiles (mayor a menor): 75-100 (≥ 29.6 ng/ml) 50-74 (23.8-29.6 ng/ml) 25-49 (18.3-23.8 ng/ml) 10-24 (13.9-18.3 ng/ml) <10 (<13.9 ng/ml) Efectos clínicos: Variación estacional. Distintos modelos ajustando variables confusión: <u>Modelo 1:</u> edad, sexo, raza <u>Modelo 2:</u> modelo 1 + remplazo hormonal e IMC. Se incluyeron tabaquismo, actividad deportiva, educación y antecedentes cáncer, pero como ni hubo modificación se eliminaron <u>Modelo 3:</u> diabetes y proteína C reactiva (PCR o CRP por sus siglas en inglés) es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación <u>Modelo 4:</u> tasa filtración glomerular, hormona paratiroidea, calcio y fósforo <u>Modelo 5:</u> Factor VII de crecimiento y tiempo parcial de tromboplastina	Nº sujetos: De una población de 12 752, presentaron evento ETV 537 - Por raza: 349 blancos y 188 afroamericanos - Por ETV: 336 provocado y 201 no provocado Características cohorte: Participantes del estudio con ETV no provocados (sin causa evidente) o provocados (asociados con hospitalización por cáncer, traumatismo grave, cirugía o marcada inmovilización). Exclusión: Sujetos sin determinación de 25(OH) D, ETV previo, medicación con anticoagulantes, no afro-americanos o sin seguimiento Periodo de seguimiento: media de 19,7 años Pérdidas: 3 Modelo de análisis:	Características generales: <u>HR, 95 %, de TVP vs 25(OH)D</u> Modelo 1: [1.2 (0.92-1.10)] Modelo 2: [0.96 (0.87-1.05)] Modelo 4: [0.98 (0.88-1.08)] No hubo asociación entre nivel de 25(OH) D y riesgo de ETV. Tampoco cuando el análisis se realizó por tipo de ETV (provocado vs no provocado) o por tiempo de seguimiento (10 años vs final). Resultados: <u>HR, 95 %, de ETV vs 25(OH)D solo con raza blanca</u> Modelo 1: [1.01 (0.91-1.14)] ligera elevación p = 0.05 Modelo 2: [0.95 (0.85-1.06)] Modelo 3: [0.96 (0.86-1.08)] Modelo 4: [0.96 (0.86-1.09)] No encuentra evidencia de relación dosis-respuesta y ajustado para IMC Afroamericanos vs blancos [1.63 (1.36-1.97)], cuando ajustamos edad, sexo, TRH, IMC y en percentil 25 [1.62 (1.33-1.98)] Las diferencias en el nivel 25(OH)D explican poco el mayor riesgo de ETV en afroamericanos	Conclusiones No se encontró que el nivel bajo de 25(OH)D sea un factor de riesgo para el riesgo de ETV. Otra literatura (3 estudios) sugieren que nivel bajo de vitamina D podría aumentar de forma moderada el riesgo de ETV en blancos. Comentarios: Limitaciones Solo se realizó una medición de nivel de vitamina D al inicio del estudio. Muestras de suero almacenadas a -80°C No se ajustó por dieta, exposición al sol o consumo de suplementos Fortaleza: Se controló la variación estacional Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.	Riesgo de sesgo moderado

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Andro M, et al.. 2016 (38)	Diseño: Estudio de casos y controles, reclutamiento prospectivo Objetivos: <u>Objetivo principal:</u> investigar la asociación entre los niveles de vitamina D y el riesgo de ETV en población mayor de 75 años. <u>Objetivo secundario:</u> evaluar la estacionalidad y la variación de la incidencia de TVP vs nivel de vitamina D Localización y periodo de realización: Hospital Universitario de Brest (Francia) Pacientes reclutados entre mayo 2000 y diciembre 2009	Población: Pacientes consecutivos mayores de 75 años que son atendidos por ETV o EP y controles seleccionados de las listas de admisión Intervención: Nivel de 25(OH)D: Deficiencia: <50 nmol/L (20 ng/ml) Insuficiente: 50-70 nmol/L (20-30 ng/ml) Profunda deficiencia: < 25 nmol/L Comparación: Resultados: Diagnóstico de ETV o EP Covariables IMC Necesidad de ayuda para caminar Vivir en casa	N casos y controles: 340 casos y 340 controles Criterios casos: Persona mayor o igual a 75 años que ingresa con ETV no provocado (significa sin relación directa con factor de riesgo conocido: cáncer, cirugía, traumatismo en extremidad inferior en últimos 3 meses- Edad media 81.5 % hombres 31.5 Criterios controles: Pacientes ingresados en la misma planta durante los siguientes 12 meses, emparejados 1:1 por sexo, edad ($\pm$ 5 años) y sin riesgo ETV Edad media 81.9 l. % hombres 31.5 Criterios de exclusión Antecedentes de ETV o terapia anticoagulante durante toda la vida. Exclusión de controles con TVP durante los primeros 3 meses de seguimiento Periodo de seguimiento: Pérdidas: Modelo de análisis:	Características generales: En ambos grupos el 50 % tiene < 25 nmol/L de 25(OH)D y el 80 % < 50 nmol/L No diferencias en edad y sexo, nivel de vitamina D y caminar sin ayuda. Diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en: • IMC: casos tenían in IMC > que controles, $p < 0.001$ • Vivienda: casos vivían menos en casa que controles, $p < 0.001$ Resultados: Asociación entre vitamina D y ETV <u>Análisis no ajustado:</u> IMC presenta asociación con riesgo de ETV $\uparrow$IMC $\uparrow$ ETV [1.09 (1.05-1.13)], Caminar sin ayuda y vivir en casa no presenta asociación [0.57 (0.36-0.90)] y [0.40 (0.25-0.66)] respectivamente <u>Análisis ajustado a dos modelos:</u> modelo 1 (ajustado por capacidad de andar y vivir en casa) y modelo 2 (modelo 1 + IMC). • Elevado IMC y vivir en casa presentan asociación significativa con el riesgo de ETV [1.11 (1.06-1.15)] y [0.39 (0.22-0.67)] respectivamente, pero no asociación con necesidad de ayuda al caminar [0.71 (0.40-1.13)] Variación de la incidencia de ETV o nivel de vitamina D estacional: No se encontraron diferencias en el número de ETV ($p = 0.09$) o nivel 25(OH)D ($p = 0.11$) por estación.	Conclusiones Los niveles de 25(OH)D no están asociados de forma significativa con el riesgo de ETV en ancianos. La actividad física podría ser un factor de confusión entre la concentración de vitamina D y el riesgo de ETV. Se necesitan estudios ECAs Claves: En este estudio de casos y controles, los niveles séricos de vitamina D en el momento de inclusión no se asocia con la aparición de eventos de ETV. Se podría sugerir un rol de actividad física restringida. Comentarios: Limitaciones: Determinación única de 25 (OH) Podría haber degradación de plasma 25 (OH)D en el almacenamiento al ser a -80°C Incluir controles hospitalizados que tienden a tener menor valor de [25(OH)D] No se evalúan potenciales factores de confusión (dieta, suplementos vitamina D, exposición sol, etc.) La evaluación de caminar podría ser inapropiada. Sin embargo, al realizarla de la misma manera en casos y controles reduce el riesgo Fortalezas: Reclutamiento prospectivo de pacientes consecutivos y no seleccionados ETV no provocado, elimina riesgo de pacientes ya con déficit de vitamina d por otras causas Conflicto de interés: • Los autores declaran no tener conflictos de interés.	Riesgo de sesgo moderado

Anexo 5.1.5 Deterioro cognitivo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	CARACTERÍSTICAS POBLACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Littlejohns et al. 2014, (41)	Diseño: Evaluación retrospectiva de una cohorte poblacional, retrospectiva Objetivos: Examinar la relación entre las concentraciones bajas de vitamina D y un mayor riesgo de demencia incidental por todas las causas y enfermedad de Alzheimer. Localización y periodo de realización: EE.UU. 1992-93 concentración de 25(OH)D y 1998-99 diagnóstico de demencia o Alzheimer	Población: Población anciana que han participado en un estudio cardiovascular poblacional, procedentes de 4 condados (Sacramento, Washington, Pittsburgh y Forsyth) Exposición: Concentración 25(OH)D en suero, definida: • normal > 50 nmol/L • deficiencia > 25 - < 50 nmol/L • deficiencia grave < 25 nmol/L Efectos clínicos: Diagnóstico de demencia o Alzheimer • demencia: déficit cognitivo progresivo o estático con deterioro de al menos 2 dominios Diagnóstico demencia y Alzheimer mediante criterios del <i>National Institute of Neurological and Communicative Disease and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i> (NINCDS-ADIRDA) Covariables:	N sujetos: total 1658 • ≥ 50 nmol/L 25(OH)D: 1169 • ≥ 25 y < 50 nmol/L 25(OH)D: 419 • < 25 nmol/L 25(OH)D: 70 No existen diferencias entre los grupos a nivel de edad, educación, sexo, IMC, consumo de alcohol, años de seguimiento, raza, ocupación o ingresos Características de cohorte: Exclusión: Periodo de seguimiento: media de 5.6 años, DE 1.6, mediana 6.1 y rango 0.1-8.4 Pérdidas: No Modelo de análisis [HR (95% CI)]	Características generales 171 sujetos desarrollan demencia por cualquier causa y 102 alzhéimer Resultados <u>Mayor riesgo de desarrollar demencia o alzhéimer.</u> Aumenta el riesgo de demencia o alzhéimer con el aumento de déficit de vitamina D. <u>Demencia por todas las causas</u> <i>Modelo ajustado a edad y estación</i>, n=171/1658: déficit vitamina D [1.51 (1.06-2.16)], déficit grave vitamina D [2.22 (1.23-4.02)]; p = 0.002 <i>Modelo ajustado a educación, sexo, IMC, fumar, consumo de alcohol y depresión</i>, n= 168/1615: déficit vitamina D [1.53 (1.06-2.21)], déficit grave vitamina D [2.25 (1.23-4.13)], p = 0.002 <u>Alzheimer</u> <i>Modelo ajustado a edad y estación</i>, n= 102/1589: déficit vitamina D [1.67 (1.06-2.62)], déficit grave vitamina D [2.27 (1.06-4.84)], p = 0.006 <i>Modelo ajustado a educación, sexo, IMC, fumar, consumo de alcohol y depresión</i>, n= 100/1547: déficit vitamina D [1.69 (1.06-2.69)], déficit grave vitamina D [2.22 (1.02-4.83)], p = 0.008	Conclusiones Los resultados apuntan a que la deficiencia de vitamina D se asocia con un riesgo sustancialmente mayor de demencia por todas las causas y enfermedad de Alzheimer durante una media de 5,6 años de seguimiento en adultos mayores ambulatorios sin afecciones vasculares al inicio. Se necesitan más estudios para aplicar nuestros hallazgos y extenderlos a poblaciones más diversas. Sería útil realizar estudios prospectivos para investigar la asociación entre las concentraciones de vitamina D y la demencia vascular incidente y las anomalías de la neuroimagen. Nuestros hallazgos apoyan la hipótesis de que la vitamina D puede ser neuroprotectora y que la "suficiencia" en el contexto del riesgo de demencia puede estar en la región de 50 nmol / L. Comentarios Limitaciones: no ajusta por posibles factores confusión como deterioro cognitivo leve, actividad física o exposición al sol (1196 son no ambulatorios) Evaluación de la demencia en base a historia clínica, cuestionarios, entrevistas, etc. No incorpora sujetos de raza hispana u otras razas, excluye sujetos con enfermedad cardiovascular e ictus No ajusta por exposición al sol Aumenta pérdidas Fortaleza: largo seguimiento y exclusión de demencia prevalente y demencia incidente Conflictos de interés: • Los autores declaran no tener conflicto de interés	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO								
Moon et al. 2015, (42)	Diseño: Estudio de cohorte retrospectivo como parte de estudio longitudinal prospectivo Objetivos: Investigar la asociación entre el estado de la vitamina D y el riesgo futuro de deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia en ancianos Localización y periodo de realización: Corea 2005-2006 recolección de datos y 2010-2011 evaluación	Población: 412 participantes ancianos Mayores de 65 años (media 72.5 +- 7 años) ♂ 203, ♀ 209 Exposición: Concentración sérica de 25(OH)D, niveles: <u>deficiencia grave:</u> < 25 nmol <u>Deficiencia:</u> 25-49.9 nmol <u>Adecuado:</u> > 50 nmol Efectos clínicos: Demencia Deterioro cognitivo leve (DCL) Covariables:	N sujetos: 412 participantes antes: < 25 nmol, n=69, 25-49.9 nmol, n=202 y >50 nmol, n=141 Características cohorte: Población general mayor de 65 años que realiza encuesta de salud. Exclusión: Características cohorte no expuesta Población general mayor de 65 años que realiza encuesta de salud. Periodo de seguimiento: 5 años Pérdidas: Se eliminaron 7 pacientes Factor de exposición: medición del deterioro cognitivo mediante el <i>Mini-mental State examination</i> (MMSE) Otros test para demencia, trastornos psiquiátricos y enfermedad de alzhéimer, test para depresión, mediante la Escala de depresión geriátrica (GDS-K), etc.	Características generales: -participantes con deficiencia severa de 25(OH)D presentaban menor educación (p<0.001), mayor edad (p = 0.079), mayor nº de ♀ (p=0.039). IMC (p = 0.038) y estado de ánimo más depresivo (p = 0.007). Prevalencia e incidencia del deterioro cognitivo <table><tr><td>Evaluación inicial</td><td>Seguimiento</td></tr><tr><td>304 cognitivo normal,</td><td>295 cognitivo normal,</td></tr><tr><td>101 DCL</td><td>94 DCL</td></tr><tr><td>7 demencia</td><td>23 demencia</td></tr></table> Resultados <u>Niveles séricos de 25(OH)D y progresión del deterioro cognitivo</u> 405 (304 + 101) sujetos: 338 permanecen sin cambio o mejoran diagnóstico y 67 mostraron progresión a DCL o demencia. <i>Análisis no ajustados:</i> • Todos los sujetos (n = 405): concentración menor de 25(OH)D mayor riesgo de progresión p = 0.046 • Sujetos con puntuación < 27 (n = 236): concentración menor de 25(OH)D mayor riesgo de progresión p = 0.025. <i>Riesgo ajustado de progresión</i> (Ajustado a factores de confusión, edad, sexo, educación, IMC, nivel ejercicio, puntuaciones de depresión, etc.) • Todos los participantes mayor riesgo de progresión a DCL o demencia en participantes con deficiencia grave de 25(OH)D vs participantes con valores adecuados, en los tres modelos: – modelo 1: [1.99 (0.88-4.51)] p = 0.099, – modelo 2: [2.11 (0.89-5)] p = 0.091 – modelo 3: [2.31 (0.93-5.73)] p = 0.071. – Pero no en pacientes con niveles de vitamina D ≥ 50 o valores entre 25-49.9.	Evaluación inicial	Seguimiento	304 cognitivo normal,	295 cognitivo normal,	101 DCL	94 DCL	7 demencia	23 demencia	Conclusiones: La deficiencia severa de vitamina D se asoció de forma independiente con el riesgo futuro de DCL, así como con la demencia, especialmente en adultos mayores cuyas puntuaciones iniciales de MMSE habían disminuido solo modestamente. En conclusión, demostramos aquí que una concentración sérica más baja de 25(OH)D se asoció con la progresión del deterioro cognitivo y el desarrollo de DCL después de un seguimiento de 5 años en sujetos ancianos. Esta asociación se mantuvo después de un ajuste extensivo de los factores de riesgo convencionales. Estos resultados sugieren que los sujetos ancianos con concentraciones séricas más bajas de 25(OH)D pueden requerir un programa de seguimiento más intensivo para la detección más temprana de la disfunción cognitiva.	Riesgo de sesgo serio
Evaluación inicial	Seguimiento													
304 cognitivo normal,	295 cognitivo normal,													
101 DCL	94 DCL													
7 demencia	23 demencia													

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
			Modelo de análisis Niveles de concentración en suero de 25(OH)D y relación con la demencia y el deterioro cognitivo. 3 modelos variables independientes Modelo 1: Edad, sexo, educación, IMC y MMSE Modelo 2: modelo 1 + ejercicio, GDS-K y CIRS Modelo 3: modelo 1 y 2 + Fumar, consumo de alcohol, hipertensión, diabetes mellitus y accidente cerebrovascular se incluyeron como variables independientes	- Sujetos con puntuación < 27. Como en el caso anterior solo diferencias significativas en pacientes con déficit de 25(OH)D: - modelo 1: [2.99 (1.14-7.86)] p = 0.026, - modelo 2: [3.70 (1.34-1.72)] p = 0.013 y - modelo 3: [4.66 (1.46-14.88)] p = 0.009 En todos los sujetos (n= 297 cognitivo normal) a los 5 años 50 desarrollaron DCL y 247 permanecen igual. En todos estos sujetos el desarrollo de DCL no se asoció con niveles bajos de 25(OH)D, tanto en análisis ajustados: - Todos los sujetos: p=0.140 - Sujetos con puntuación < 27: p = 0.056 Riesgos no ajustados: - Todos los participantes (n = 297). No se asoció DCL con déficit de vitamina D (<25 nmol/L) (n= 37): - modelo 1: [1.97 (0.76-5.11)] p = 0.161, - modelo 2: [2.06 (0.76-5.60)] p = 0.157 y - modelos 3: [2.19 (0.77-6.18)] p = 0.140 - En sujetos con puntuación < 27 (n=145). Se asoció DCL con niveles bajos de 25(OH)D (n = 23): - modelo 1: [3.66 (1.14-11.73)] p = 0.029, - modelo 2: [5.54 (1.44-21.34)] p = 0.013 y - modelos 3: [7.13 (1.54-32.92)] p = 0.012	Comentarios: Limitaciones Importantes pérdidas En el estado basal, los pacientes con deficiencia severa de vitamina D presentaban > edad, > % mujeres y > % depresión. No se ajusta por factores de confusión como exposición al sol No se excluyeron las demencias tempranas Posible cambio de hábitos durante el seguimiento Fortalezas Estudio prospectivo Uso de criterios consensuados para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve Largo tiempo de seguimiento Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés	

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Olsson et al. 2017 (43)	Diseño: Estudio retrospectivo basado en estudio de cohortes, longitudinal prospectivo Objetivos: El objetivo de este estudio fue investigar si la vitamina D medida en plasma 25 (OH) D, la ingesta de vitamina D y la puntuación de riesgo genético (PRG) se asocia con incidencia de Alzheimer, demencia vascular, demencia por todas las causas y deterioro cognitivo en hombres suecos de edad avanzada (edad media: 71 años) a los que se realizó un seguimiento de una mediana de 12 años. Localización y período de realización: Sueco Período 1970- fecha del estudio	Población: Hombres adultos nacidos entre 1920 y 1924 que viven en Uppsala (Suecia) y que realizaron en 1970 una encuesta sobre enfermedad cardiovascular y vueltos a examinar entre 1991-95 cuando tenían entre 69-74 años Exposición: Los participantes deben tener valores de: - Niveles de 25(OH)D en plasma en el control de 1991-95 - Ingesta dietética de vitamina D, registro de alimentos durante 7 días consecutivos - Puntuación riesgo genético (número de alelos asignados a concentraciones de vitamina D) - En el período 2003-5 se invitó a los hombres a participar en una encuesta, 488 realizaron el MMSE y se obtuvieron resultados de 408. Efectos clínicos: - Diagnóstico de demencia: mediante MMSE (<i>Mini-Mental State Examination</i>), participantes con puntuación baja fueron derivados a 2 geriatras experimentados, en caso de diferencias se recurrió a un tercer geriatra. - Enfermedad de Alzheimer - Demencia vascular - Demencia por todas las causas: incluía Alzheimer y demencia vascular, frontotemporal, con cuerpos de Lewy, no específica y también enfermedad de Parkinson con demencia	N sujetos: Se dividen los participantes en tres grupos dependiendo del nivel de 25(OH)D en suero: ≤ 50 nmol/L (n= 183) >50-75 nmol/L (n= 562) >75 nmol/L (n= 437) Total (n= 1182) 80/488 (16.4 %) se clasificaron con deterioro cognitivo Concentración de vitamina D en plasma está modificado por la estación de extracción: - Mayo-octubre: 65.2 nmol/L - Noviembre-abril: 73 nmol/L Características cohorte: Exclusión: Período seguimiento Máximo 18 años, media 12 años Pérdidas: Modelo de análisis <u>Modelo 1:</u> edad, estación de extracción <u>Modelo 2:</u> IMC, nivel educativo y actividad física <u>Modelo 3:</u> modelo 2 + fumar, diabetes, hipertensión, colesterol, suplemento vitamina D y consumo de alcohol	Características generales Concentración de vitamina D en plasma antes al inicio: - Sin demencia: 68 ± 19.3 - Alzheimer: 69.1 ± 19.4 - Demencia vascular: 69.3 ± 19 - Demencia todas las causas: 69.9 ± 18.5 Resultados: Sin deterioro (69.3 ± 18.2) vs con deterioro (70.8 ± 20.2). - Concentración de 25(OH)D y deterioro cognitivo: no existen diferencias significativas entre la concentración de 25(OH)D y el Alzheimer, demencia o deterioro cognitivo - Alzheimer (n = 116): = Modelo 1, 2 y 3: [1 (0.99-1.01)] - Demencia vascular (n= 64) = Modelo 1, 2 y 3: [1 (0.99-1.01)] - Demencia por todas las causas (n=250) = Modelo 1, 2 y 3: [1 (1-1.01)] - Deterioro cognitivo (n = 80) = Modelo 1, 2 y 3: [1.01 (0.99-1.02)] - La ingesta dietética de vitamina D y el deterioro cognitivo: no existen diferencias significativas entre la concentración de 25(OH)D y el Alzheimer, demencia o deterioro cognitivo - Alzheimer (n = 113): = Modelo 1: [0.97 (0.88-1.07)] = Modelo 2: [0.98 (0.88-1.08)] = Modelo 3: [0.97 (0.88-1.08)] - Demencia vascular (n= 60) = Modelo 1: [1.07 (0.94-1.22)] = Modelo 2: [1.08 (0.95-1.23)] = Modelo 3: [1.07 (0.93-1.22)] - Demencia por todas las causas (n=237) = Modelo 1 y 2: [1.01 (0.94-1.08)] = Modelo 3: [1 (0.94-1.08)] - Deterioro cognitivo (n = 77) = Modelo 1: [1.02 (0.90-1.15)] = Modelo 2: [1.02 (0.90-1.16)] = Modelo 3: [1.03 (0.91-1.17)]	Conclusiones El estudio no confirma una asociación entre la vitamina D que se mide a través del plasma 25(OH)D, la ingesta dietética de vitamina D o la puntuación de riesgo genético y el riesgo a largo plazo de la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, la demencia por todas las causas, o deterioro cognitivo en ancianos suecos. Comentarios Limitaciones: Falta de mediciones repetidas La demencia fue diagnosticada en algunos casos a través de la historia clínica electrónica El cuestionario utilizado para evaluar el deterioro cognitivo tiene poca validez diagnóstica Falta de información ingesta vitamina D, exposición al sol Inclusión solo de hombres Tamaño pequeño Fortalezas Demencia incidente Largo tiempo de seguimiento Conflictos de interés Los autores declaran no tener conflicto de interés.	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
		Deterioro cognitivo: según el resultado de MMSE. definido como una disminución en el MMSE mayor o igual a 3 puntos en los 12 años de seguimiento o una puntuación actual de menos de 25 puntos <u>Covariables:</u> HTA, colesterol, diabetes, IMC, consumo de tabaco y alcohol, nivel educativo, estado de salud y actividad física.		- El riesgo genético y la síntesis de vitamina D versus el deterioro cognitivo: no existen diferencias significativas entre la concentración de 25(OH)D y el Alzheimer, demencia o deterioro cognitivo. - Alzheimer (n = 108): = Modelo 1: [0.98 (0.81-1.19)] = Modelo 2: [0.96 (0.79-1.18)] - Demencia vascular (n= 58) = Modelo 1: [1.06 (0.81-1.39)] = Modelo 2: [1.08 (0.82-1.42)] - Demencia por todas las causas (n=234) = Modelo 1: [1.04 (0.91-1.18)] = Modelo 2: [1.04 (0.91-1.19)] - Deterioro cognitivo (n = 77) = Modelo 1: [1.03 (0.80-1.32)] = Modelo 2: [1.03 (0.80-1.34)]		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
Goodwill et al. 2017 (40)	Diseño: RS con metanálisis. Método PRISMA 2009 y MOOSE (metanálisis de estudios observacionales en epidemiología) Objetivos: Abordar la síntesis de los datos disponibles que cuantifican el nivel bajo de VitD en la función cognitiva en adultos sanos y adultos mayores, para una intervención preventiva Localización y periodo de realización: Fecha límite 31 agosto 2016	Población: Mayores de 18 años Intervención: Medición 25(OH)D Comparación: Resultados analizados: 25(OH)D Prueba de neuropsicología, función cognitiva Análisis de sensibilidad Análisis de subgrupos a priori: • tipo estudio (transversal vs longitudinal) • edad (< 65 vs ≥ 65 años) • ajustes (parcial vs multivariado) • medición de sangre (plasma o suero) • análisis VitD (radioinmune, espectrometría, ELISA) • habilidades cognitivas	Tipo de estudios incluidos: Estudios observacionales (caso transversal, caso-control, longitudinal) o diseño intervencionista con grupo control Método evaluación calidad: Escala modificada de Newcastle-Ottawa para estudios observacionales Escala PEDro, para estudios de intervención de pruebas de fisioterapia	Nº estudios incluidos: 41 estudios: • 18 transversal • 20 longitudinales • 3 intervencionistas Tamaño entre • Observacionales: 19-9556 sujetos • Intervencionistas: 63-128 sujetos Seguimiento: 4 meses y 10 años Intervención: dosis única cada 6 semanas a suplementos diarios Forma administración: inyecciones a cápsulas Edad: • 25 estudios, población mayor • 5 estudios, adultos mediana edad • 11 estudios, ambos Sexo • 2 estudios, solo ♀ • 5 estudios, solo ♂ Resto mixto VitD: • Tipo de variable: – 8 estudios, variable continua – 27 estudios, variable categórica – 3 estudios, ambos • Análisis 25(OH)D: – 4 estudios, análisis en plasma – resto estudios, análisis en suero Función cognitiva: • Tipo de variable: – 10 estudios, variable dicotómica – 28 estudios, variable continua	Conclusiones: El análisis muestra una relación entre el bajo nivel de VitD y la deficiente función cognitiva o deterioro cognitivo. Pero, la mayoría de las pruebas están realizadas en menos de 5 años (debería de ser 10) y en ancianos, por lo que puede ser una causa inversa. Necesarios más estudios. Comentarios: Heterogeneidad entre los estudios a la hora de recoger los datos y las pruebas a realizar Conflicto de interés: Los autores declaran los posibles conflictos de interés Financiación Declarado el papel y la fuente de financiación.	AMSTAR-2 alta

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				Resultados: Calidad de los estudios: en general alta, sesgo moderado o bajo 26 estudios incluidos (n=20 750 en el metanálisis, resto excluidos por distintos motivos (no realizan ajustes, faltan datos, VitD como variable continua sin grupo comparación) Sujetos con bajo nivel VitD (n=9590) vs alto nivel (n=11 033) presentan función cognitiva más pobre [OR 1.24 (1.14-1.35), p<0.001] <u>Análisis de sensibilidad</u> Estudios longitudinales miden deterioro cognitivo: similares resultados para nivel bajo de VitD [OR 1.26 (1.09-1.23) p<0.001] Se encontró heterogeneidad entre los tamaños de los efectos $I^2=74.7\%$ Regresión de Egger mostró posible sesgo de publicación, p<0.001 Gráfica de corte muestra efecto real de VitD y función cognitiva en un OR 1.15 <u>Análisis efectos mixtos</u> - Tipo de estudios: Estudios transversales [OR 1.50 (1.23-1.83)] mayor efecto que estudios longitudinales [OR 1.14 (1.06-1.23)], p=0.01 - Función cognitiva: - Cognición general [OR 1.21 (1.10-1.323)], p=0.001, - Habilidades visuoespaciales [OR 1.32 (1.03-1.68)], p=0.03, - Velocidad y atención mental: [OR 1.23 (1.07-1.42)], p=0.004 Estas tres funciones muestran efecto más fuerte que: - Producción de ideas: [OR 1.21 (0.97-1.52)], p=0.09 y - Memoria: [OR 1.10 (0.96-1.24)], p=0.19 <u>Análisis de intervención</u> 3 estudios (n=314), no muestra beneficios para la función cognitiva con el suplemento de VitD [DME 0.21 (-0.05 a 0.46)], p=0.11 Heterogeneidad moderada: $I^2=34.5\%$, p=0.22 No sesgo de publicación, p=0.86 NOTA: DME: Diferencia de Medias Estandarizada.		

Anexo 5.1.6 Depresión

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Van den Berg et al. 2016 (49)	Diseño: Estudio de cohortes prospectivo de población anidada Objetivos: Examinar si los niveles de 25(OH)D o 1,25(OH)₂D predicen la remisión y curso de la depresión a los 2 años de seguimiento. Estudiar también si la vitamina D tiene efecto en el abandono o la mortalidad en el estudio. Localización y periodo de realización: Holanda. Pacientes entre 2007-2010 de un centro de salud mental y atención primaria	Población: Pacientes diagnosticados con depresión o distimia según el manual DSM-IV-TR. Edad entre 60-93 años Evaluación de síntomas depresivos cada 6 meses, mediante IDS-SR Exposición: Concentración de vitamina D, mediante: -25(OH)D-1,25(OH)₂D Efectos clínicos: Niveles de vitamina D: - muy deficientes < 10 nmol/L - deficientes: 10-25 nmol/L - insuficiente: 25-50 nmol/L -hipovitaminosis D: 50-75 nmol/L - suficiente: > igual 75 nmol/L Covariables: - grupo 1 característica demográficas: genero, edad y nivel educativo - grupo 2 factores estilo de vida: fumar, consumir alcohol, actividad física - grupo 3 funcionamiento somático, como factores de confusión: circunferencia de la cintura, niveles séricos PTH, tasas filtración glomerular, número de enfermedades crónicas	N sujetos: inicial: n = 378 deprimidos Características cohorte expuesta: n = 367, 11 pacientes eliminados por no tener valores de vitamina D - depresión mayor 94.8%, - distimia 25.9% y - depresión menor 5.4%. Características cohorte no expuesta: 63 pacientes se pierden en el seguimiento (2 años) y presentan menor función renal, mayor tasa de fumadores, menor actividad física vs a los participantes que continúan. Pacientes pedidos solo es significativamente menor el nivel de 1,25(OH)₂D no el de 25(OH)D 24 pacientes mueren en el seguimiento (2 años) y presentan un nivel significativo más bajo de 1,25(OH)₂D y 25(OH)D vs participantes Exclusión: Factor de exposición: grado depresión. Distintas escalas y análisis cada 6 meses Periodo de seguimiento: 2 años Pérdidas: 11 pacientes eliminados por no tener valores de vitamina.	Características generales: - Pacientes con niveles más altos de concentración de vitamina D [25(OH)D o 1,25(OH)₂D] presentan menor probabilidad de estar en el grupo de los fallecidos. n = 280. - Depresión mayor 40%, - distimia 25.4% y - depresión menor 3.9%. Resultados: - No existe un efecto en la depresión debido al nivel vitamina D [25(OH)D o 1,25(OH)₂D]. <u>OR IC95% sin ajustar</u> 25(OH)D: [0.87 (0.69-1.10)] p = 0.256 1,25(OH)₂D: [0.82 (0.64-1.04)] p = 0.095 <u>OR IC95% ajustado a covariables (variables confusión)</u> 25(OH)D: [0.92 (0.69-1.22)] p = 0.553 1,25(OH)₂D: [0.90 (0.66-1.21)] p = 0.471 - La tasa de remisión de la depresión según la deficiencia de vitamina D: - Análisis ajustado: [2.03 (0.87-4.77)] p = 0.103] - Análisis ajustado a covariables: [2.19 (0.82-5.89)] p = 0.115] - El efecto de la vitamina en el tiempo. no existe (Nota: no se han obtenido los valores de vitamina D al final de seguimiento) - Existe una tendencia hacia tasas de remisión más baja en subgrupo con deficiencia severa de vitamina D (sin datos)	Conclusiones Deducen que un papel causal de la vitamina D en la fisiopatología de la depresión en la vejez parece improbable. Sin embargo, refieren que debemos ser cautos porque existe una tendencia de menor remisión de depresión en el subgrupo con mayor déficit de vitamina D y grupo más joven. Parece que niveles más bajos de vitamina D predicen mortalidad en personas mayores con depresión. Son necesarios ECA que examinen altas dosis de suplemento de vitamina D en pacientes deprimidos con niveles de vitamina D menor de 25 nmol/L. Comentarios: Limitaciones: Poca potencia, tasa de mortalidad alta 6.5% y no se miden niveles de vitamina D a los 2 años de seguimiento perdidas en el seguimiento No estratificado por actividad física, tabaco, exposición al sol, ingesta vitamina D Fortaleza del estudio una cohorte grande Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés	Riesgo de sesgo moderado

Anexo 5.1.7 Mortalidad

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Buchebner et al. 2016 (30)	Diseño: Estudio de cohorte basado en estudio prospectivo sobre evaluación de riesgo osteoporótico Objetivos: Excluir el factor de confusión (fragilidad) en la relación entre los bajos niveles de vitamina D (< 50 nmol/L) y la mortalidad Localización y período de realización: Suecia	Población: Mujeres > 75 años que no sufren ningún tipo de fractura durante el período de observación Exposición: Nivel sérico de 25(OH)D Comparación Nivel 25(OH)D Bajo < 50 nmol/L (< 20 ng/ml) Intermedio 50-75 nmol/L (20-30 ng/ml) Alto > 75 nmol/L (> 30 ng/ml) Efectos clínicos: Mortalidad, fecha de la muerte mediante registro nacional, hasta octubre 2012 (no estaba disponible información sobre causa de la muerte) Comorbilidades presión arterial alta, infarto miocárdico, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, ictus, diabetes, asma y alergias, enfisema, enfermedad renal, epilepsia, artritis reumatoide y osteoporosis. Estos diagnóstico se combinaron en 4 categorías: ECV, Enfermedad respiratoria, Enfermedad renal, Diabetes, y más osteoporosis. Las comorbilidades se unieron en 0, 1 o ≥ 2	N de sujetos: Mujeres con datos 25(OH)D: Total: 1011 Seguimiento 5 años: 642 Seguimiento 10 años: 348 Subgrupo sin fracturas: 695. Edad media: 75.2 ±0.1 Tres edades: 75, 80 y 85 años Nivel medio 25(OH)D: 62±19 nmol/L Características cohorte Población general adulta Exclusión: No se aplicaron criterios de exclusión Período de seguimiento: 15 años con mediciones cada 5 años Pérdidas: Modelo de análisis: Mortalidad: [HR (IC 95 %)] con categoría más alta como referencia Mediciones únicas de 25(OH)D a los 75, 80 y 85 años vs mortalidad a los 5 y 10 años, en mujeres libres de Fx Tres grupos de edad: 75-79, 80-84 y 85-89 para el análisis de mortalidad <u>Análisis de sensibilidad</u> Mediante supervivencia a los 5 años de mujeres con bajo nivel de 25(OH)D	Características generales: - Del total de 1044 mujeres, 96 murieron en los 5 primeros años, Con vida al final del estudio 446 mujeres que presentaban nivel 25(OH)D más elevado a la edad de 75-80 años. - No hubo variación estacional de 25(OH)D significativa (58-66 nmol/L) - Mujeres con valores iniciales altos de 25(OH)D generalmente siguieron con ellos después de excluir mujeres con suplemento de vitamina D y mujeres con valores más bajos siguieron con niveles más bajos o pasaron a categoría intermedia. - Mujeres perdidas en los primeros 5 años tenían más probabilidad de tener niveles bajos de vitamina D. - Caminar al aire libre no presentaba diferencias entre grupo con 25(OH)D alto o bajo - Prevalencia de comorbilidades era independiente de valores de vitamina D. Excepto osteoporosis que estaba tres veces más prevalente en mujeres con niveles altos de vitamina D. Resultados Análisis primario Disminuye la mortalidad de forma progresiva al aumentar los niveles de 25(OH)D, tanto a los 5 y 10 años como en mujeres totales como en mujeres sin fracturas. <u>Déficit de vitamina D vs mortalidad mujeres total</u> - Medidas a los 75 años 5 años (75-79 años): no significativa en ninguno de los análisis: - Total: [1.4 (0.8-2.5)] p = 0.21 - fumar: [1.5 (0.8-2.6)] p = 0.19 - osteoporosis: [1.4 (0.8-2.5)] p = 0.22 10 años (75-84 años): significativa en todos los análisis - Total: [1.4 (1-1.9)] p = 0.04 - fumar: [1.4 (1-2)] p = 0.03 - osteoporosis: [1.4 (1-1.9)] p = 0.04	Conclusiones: Interpretación cautelosa de los resultados. En este grupo de mujeres mayores de 75 años y seguidas hasta los 90, el déficit de vitamina D se asoció con una mayor mortalidad por todas las causas hasta los 10 años, independientemente de las comorbilidades. El riesgo de mortalidad fue mayor en mujeres sin fracturas osteoporóticas lo que sugiere una relación independiente con el estado de salud y la fragilidad relacionada con la fractura. Comentarios Limitaciones Posible sesgo de selección en mujeres sanas de mayor edad Causa de la muerte desconocida Falta de datos de comorbilidades generalización de la población Fortalezas: Alto seguimiento Conflictos de interés: - Los autores declaran no tener conflicto de interés - Declaran financiación	Riesgo de sesgo moderado

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
		Covariables: IMC, actividad física, tabaquismo, osteoporosis y comorbilidades		- Medidas a los 80 años 5 años (80-84): no significativa en ninguno de los análisis: - Total: [1.8 (1.1-3.1)] p = 0.02 - fumar: [2 (1.1-3.3)] p = 0.01 - comorbilidades: [1.9 (1.1-3.1)] p = 0.02 - comorbilidades + osteoporosis: [2.1 (1.2-3.6)] p = 0.009 10 años (80-89 años): significativa en todos los análisis - Total: [1.8 (1.3-2.4)] p < 0.001 - fumar: [1.8 (1.3-2.4)] p < 0.001 - comorbilidades: [1.7 (1.3-2.6)] p = 0.001 - comorbilidades + osteoporosis: [1.9 (1.4-2.6)] p < 0.001 - Medidas a los 85 años 5 años (85-89 años): no significativa en ninguno de los análisis: - Total: [1.9 (1.1-3.5)] p = 0.02 - fumar: [1.9 (1.1-3.4)] p = 0.03 - comorbilidades: [2 (1.1-3.7)] p = 0.02 - comorbilidades + osteoporosis: [2 (1.1-3.7)] p = 0.03 Análisis secundario Disminuye la mortalidad de forma progresiva al aumentar los niveles de 25(OH)D, tanto a los 5 y 10 años en mujeres sin fracturas. <u>Déficit de vitamina D vs mortalidad sin fractura</u> Riesgo de mortalidad el mismo patrón que la cohorte general, mayor riesgo en mujeres de bajo riesgo que alto nivel de 25(OH)D - Medidas a los 80 años 10 años (80-89 años): - Total: [1.8 (1.2-2.7)] p = 0.002 - fumar: [1.8 (1.2-2.6)] p = 0.003 - comorbilidades: [1.7 (1.2-2.5)] p = 0.006 <u>Déficit crónico de vitamina D vs mortalidad por todas las causas</u> Medidas a los 5 (80-84 años) y 10 años (80-89 años) Se confirmó el patrón general de mortalidad en los análisis primarios. 10 años (80-89 años): - Total: [1.6 (1.1-2.4)] p = 0.02 - fumar: [1.6 (1.0-2.3)] p = 0.04 - comorbilidades: [1.76(1.1-2.4)] p = 0.02 - comorbilidades + osteoporosis: [1.8 (1.1-2.8)] p = 0.007		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Daraghmeh et al. 2016 (31)	Diseño: Estudio de cohortes observacional basado en estudio poblacional NHANES III (encuesta nacional de salud) Objetivos: Hipótesis sobre si los niveles bajos de 25(OH)D sérica está asociado con la mortalidad por todas las causas independientemente de los factores sociodemográficos, factores de riesgo cardiovascular y marcadores de dieta general en adultos americanos Localización y periodo de realización: EE.UU. 1988-94	Población: Población general adulta que participa en la 3ª encuesta nacional de salud y nutrición (muestra probabilística) Exposición: Nivel sérico de 25(OH)D Comparación Cuartiles nivel 25(OH)D 4 cuartiles Q1 (3.5-17.6 ng/ml), Q2 (17.7-24.2 ng/ml), Q3 (24.3-32 ng/ml), Q4 (32.1-160.3 ng/ml). Análisis de menor a mayor) Efectos clínicos: Mortalidad, datos obtenidos del registro d defunción hasta 31 diciembre 2006. Muertes por ECV: • IM (CIE-10, 121-122) • Cardiopatías isquémicas agudas (CIE-10 124) • EC aterosclerótica (CIE-10 125.0) • Cardiopatía isquémica crónica (CIE-10 120,125.1, 125.0) Covariables: • Edad, sexo, etnia, nivel económico, diabetes, antecedentes ECV, toma de medicamentos para presión arterial, alcohol, fumar, uso de suplementos de vitamina D, nivel actividad física, historia familiar de cáncer. • IMC, tasa de filtración glomerular • Valoración nutricional mediante encuesta sobre ingesta dietética	N sujetos: Total de 10517 Características cohorte Población general adulta 74 % < 32 ng/ml de ellos el 43.2 % < 24.2 ng/ml Niveles 25(OH)D3 32.1-160.3 ng/ml Exclusión: Participantes menores de 35 años Embarazadas Sin datos sobre 25(OH)D, sujetos con función renal deficiente Periodo de seguimiento: 20 años Pérdidas: Modelo de análisis: [HR (IC 95 %)] por cuartiles <u>Modelo 1:</u> ajustado por sexo, raza, diabetes, medicamentos para presión arterial, ingresos, suplemento vitamina D, actividad física, alcohol, edad, IMC, presión arterial, CRP, tasa filtración glomerular, albumina, tiroxina, estación región <u>Modelo 2:</u> modelo 1 + factores dietéticos (hierro sérico, folato glóbulos rojos, vitamina C sérico, vitamina E sérica, alfa-caroteno sérico, licopeno sérico, homocisteína sérica Ca total sérico)	Características generales: Relación inversa ($p < 0.01$) de niveles de vitamina D por cuartiles y sexo masculino, raza afroamericana, hipertensión, tabaquismo actual, menores ingresos, no tomar suplemento vitamina D, menor actividad física, menor consumo de alcohol, mayor IMC, PA más alta, albúmina más baja, transferrina sérica más baja, retinél sérico más bajo, alfa-caroteno sérico más bajo, licopeno, hierro sérico, fosfato sérico, glóbulos rojos, vitamina C sérica, vitamina E sérica. Resultados Asociación significativa entre mortalidad por cardiopatía coronaria y cuartiles (Q1 vs Q4) de vitamina D en modelo no ajustado – Modelo Crudo: [0.71 (0.57-0.88)] $p = 0.012$ Ajustado por factores de confusión, tanto por riesgo cardiovascular (modelo 1) como por factores dietéticos (modelo 2) no existe significación. – Modelo 1: [0.76 (0.58-0.99)] $p = 0.202$ – Modelo 2: [0.59 (0.37-0.94)] $p = 0.120$ Mortalidad por todas las causas se encontró una asociación inversa significativa con los niveles de 25(OH)D, tanto en el modelo crudo, como en los modelos 1 y 2 – Modelo Crudo: [0.69 (0.57-0.83)] $p < 0.001$ – Modelo 1: [0.74 (0.65-0.85)] $p < 0.001$ – Modelo 2: [0.74 (0.57-0.96)] $p = 0.015$	Conclusiones: Interpretación cautelosa, se encontró que niveles de vitamina D se asocian con la mortalidad por todas las causas y solo el cuartil más alto de vitamina D se asoció inversamente con mortalidad por ECV. Comentarios Limitaciones Medición en suero puede no ser adecuado para efecto biológico al ser una vitamina soluble Estudio observacional solo da asociación no analiza causalidad. Medición única de vitamina D Registros de defunción pueden tener errores de clasificación Aunque se controlaron los factores de confusión de estilo de vida y riesgo de ECV, podría haber confusión residual que podría explicar las asociaciones Fortalezas: Alto seguimiento Población representativa, datos extrapolables Gran medición de datos Conflictos de interés: • Los autores declaran no tener conflicto de interés	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Formiga et al. 2014 (32)	Diseño: Estudio de cohorte prospectivo como parte de otro estudio de registro (Octabaix) Objetivos: Determinar si los niveles de 25(OH)D se asocian de forma progresiva e independiente con las ECV y la mortalidad por todas las causas en un grupo específico de población (personas de mayor edad) donde la deficiencia de vitamina D es habitual y donde los predictores de mortalidad pueden ser diferentes con otras poblaciones Localización y periodo de realización: España Muestra de sangre primer trimestre 2009	Población: Sujetos nacidos en 1924 (85 años en el momento de la inclusión) que viven en comunidad Exposición: Concentración sérica de 25(OH)D Efectos clínicos: Mortalidad por todas las causas o mortalidad por ECV (cardiopatía coronaria, enfermedad vascular cerebral, embolia pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva). Valores 25(OH)D: - Normales: 25-95 ng/ml - Deficientes: 25 ng/ml Variables - Evaluación geriátrica - Estado funcional - Estado cognitivo - Índice comorbilidad - Índice de la marcha - Estado nutricional - Factores de riesgo cardiovascular (tratamiento PA, diabetes, dislipemia) - Datos sociodemográficos (sexo, edad, estado civil, estado de salud y nivel educativo) Covariables:	N sujetos: N= 328 Q1 (< 14 ng/ml): 71 Q2 (14-24.7 ng/ml): 77 Q3 (24.8-33.4 ng/ml): 84 Q4 (>33.4 ng/ml): 80 Características cohorte Sujetos de 85 años que viven en comunidad. Sexo: ♂ 39.4 % y ♀ 60.6 % Estado civil: viudo 51.3 %, casado 42.3 % y soltero 6.4 % Nivel 25(OH)D: 28±30 ng/ml (4.1-87.3) Exclusión Sujetos sin análisis de sangre o con niveles muy malos de 25(OH)D sérico N = 16 Periodo de seguimiento: 3 años, media 2.8 años Pérdidas: 16 Modelo de análisis: [HR (IC 95 %)] en diferentes cuartiles de 25(OH)D: - Q1 (< 29 nmol/L) - Q2 (30-37 nmol/L) - Q3 (38-47 nmol/L) - Q4 (> 48 nmol/L) - Modelos ajustados: <u>Modelo general:</u> género, estado civil, nivel educativo, actividad física, <u>Modelo multivariado:</u> modelo general + rendimiento cognitivo y comorbilidades	Características generales: N= 312, murieron 58 (18.5 %) y por ECV 25 (8 %) Sujetos de cuartiles inferiores 25(OH)D presentan más probabilidad de tener: - valores bajos en el estado funcional (p = 0.06) y - valores bajos de nivel nutricional (p = 0.02) - mayor dislipemia (p = 0.005) - menor probabilidad de tener insuficiencia cardíaca (p = 0.008) Resultados <u>Prevalencia de déficit (< 25 ng/ml):</u> 52.5 % (n = 164): - insuficiencia: 38.1 % (119) - deficiencia: 14.4 % (45) <u>Mortalidad</u> Totales: 18.5% Por ECV: 8% Nivel 25(OH)D no presentan diferencias significativas entre muertos y vivos: - mortalidad general: p = 0.51 - mortalidad ECV: p = 0.25 Por cuartiles: - mortalidad general: p = 0.41 - mortalidad ECV: p = 0.86 Agrupados los cuartiles en dos grupos (Q1 + Q2) vs (Q3 + Q4) - mortalidad general: p = 0.14 - mortalidad ECV: p = 0.23 Mortalidad por sexo, general (♂23 vs ♀35) por ECV (♂8 vs ♀ 17) Hombres por cuartiles: - mortalidad general: p = 0.49 - mortalidad ECV: p = 0.84 Mujeres por cuartiles: - mortalidad general: p = 0.68 - mortalidad ECV: p = 0.73 Modelo multivariado No se asoció el nivel de los cuartiles de vitamina D con la mortalidad general o por ECV. Solo el índice de comorbilidades se asoció significativamente con la mortalidad general [1.34 (1.17-1.54)] p < 0.0001	Conclusiones: Sujetos mayores no institucionalizados con alto porcentaje de déficit de vitamina D al inicio del estudio no se asocia de forma independiente con la mortalidad general o por ECV. La falta de asociación puede deberse al no estudio de la suplementación con vitamina D, y cambio en los predictores como discapacidad, rendimiento físico y cognitivo. Comentarios Limitaciones Nivel de 25(OH)D solo recogido una vez No se disponían de datos sobre Ca, P y hormona paratiroidea No datos sobre cantidad de ingesta de vitamina D Tamaño pequeño de la cohorte Breve seguimiento Pequeño número de eventos (muertes) No registro de exposición a la luz solar Fortalezas: Estudio poblacional, muestra pudiera ser representativa Herramientas de medidas Conflictos de interés: - Los autores declaran no tener conflicto de interés - No declaran financiación	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA															
Gaksch et al. 2017, (33)	Diseño: Metanálisis con datos de grandes cohortes prospectivos de Europa Objetivos: Examinar la asociación entre la concentración de 25(OH)D y mortalidad Localización y periodo de realización: Europeo NCT02438488	Población: Cohortes poblacionales Individuos con datos completos sobre edad, sexo, IMC, estación de extracción, nivel de 25(OH)D, estado vital en el seguimiento, tiempo de seguimiento Exclusión: Participantes sin datos completos, tanto en cohorte principal como en el análisis de covariables. Intervención: Concentración sérica de 25(OH)D, definidas en nmol/L Defic severa: < 30 Insuficiencia 1: 30-39.9 Insuficiencia 2: 40-49.9 Suficiencia 1: 50-74.9 Suficiencia 2: 75-99.9 Suficiencia 3: 100-124.9 Posibles daños: ≥ 125 Comparación: Niveles séricos de VitD Resultados analizados: Resultados 1º: Mortalidad por todas las causas Resultados 2º: Mortalidad cardiovascular Mortalidad por cáncer	Tipo de estudios incluidos: 8 estudios de cohorte prospectivo europeos sobre mortalidad de 5 países Noruega, Alemania, Islandia, Dinamarca y Países Bajos Método evaluación de calidad: PRISMA para el análisis conjunto del metanálisis Modelo de análisis Nuevo análisis de 25(OH)D y obtención de niveles estandarizados [HR (IC 95%)] 4 modelos multivariantes: <u>Modelo 1:</u> edad, sexo y estación de extracción <u>Modelo 2:</u> modelo 1 + IMC, <u>Modelo 3:</u> modelo 2 + diabetes e hipertensión <u>Modelo 4:</u> modelo 2 + enfermedad cáncer, enfermedad cardiovascular y fumador Ajuste a covariables del modelo 2 incluyó también: ingesta Ca y de vitamina D, actividad física, tasa de filtración glomerular, hormona paratiroidea, proteína C reactiva, presión arterial sistólica y la lipoproteína de baja densidad, colesterol y glucosa	Nº estudios incluidos: N = 26916, muertes = 6802 (cardiovascular 180, cáncer 1414, otros 1450, no conocido 958) <u>Características:</u> Edad media (61.6 años), sexo (mujeres 58 %), estación de extracción (invierno 27%, primavera 27%, verano 16% y otoño 30%) IMC (media 25.9 kg/m), fuman (24%), Actividad física (falta en 13%), actividad física (poco 59%, media 28%, alta 13%), etc. Hº de enfermedad cardiovascular (14 %), Hº de cáncer (8%), suplemento VitD (21 %), etc. Resultados: [HR (IC 65 %)] referencia 75-99.9 nmol/l <u>Relación ajustada de riesgo de muerte por todas las causas por niveles estandarizados de 25(OH)D</u> N = 26916, muertes = 6802, Solo se muestran algunos riesgos <table><tr><td></td><td><30 nmol/L</td><td>50-74.99 nmol/L</td></tr><tr><td>M1</td><td>1.65(1.43-1.87)</td><td>1.05(0.93-1.16)</td></tr><tr><td>M2</td><td>1.67(1.44-1.89)</td><td>1.05(0.93-1.17)</td></tr><tr><td>M3</td><td>1.61(1.39-1.83)</td><td>1.06(0.94-1.18)</td></tr><tr><td>M4</td><td>1.50(1.28-1.71)</td><td>1.05(0.92-1.18)</td></tr></table> - Riesgo de mortalidad no difiere significativamente en el nivel de 25(OH)D entre 50-125 nmol/l y el de referencia en cualquiera de los 4 modelos - Aumento de riesgo de mortalidad por cualquier causa a medida que disminuye el nivel de 25(OH)D en cualquier modelo		<30 nmol/L	50-74.99 nmol/L	M1	1.65(1.43-1.87)	1.05(0.93-1.16)	M2	1.67(1.44-1.89)	1.05(0.93-1.17)	M3	1.61(1.39-1.83)	1.06(0.94-1.18)	M4	1.50(1.28-1.71)	1.05(0.92-1.18)	Conclusiones Sujetos en el extremo inferior de niveles de 25(OH)D tienen un riesgo mayor significativo de mortalidad. La respuesta final sobre los beneficios de la suplementación con vitamina D debe proceder de ECA de sujetos con déficit grave de vitamina D. Comentarios Limitaciones Resultados de los estudios incluidos son diferentes Estudios de países de altos ingresos, no se pueden generalizar los resultados Estudios observacionales no podemos definir la causalidad Fortalezas Ajustado a factores de confusión Resultados sin cambios en los análisis de sensibilidad Niveles de 25(OH)D estandarizados Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés Declaran financiación	AMSTAR-2 Críticamente baja
	<30 nmol/L	50-74.99 nmol/L																			
M1	1.65(1.43-1.87)	1.05(0.93-1.16)																			
M2	1.67(1.44-1.89)	1.05(0.93-1.17)																			
M3	1.61(1.39-1.83)	1.06(0.94-1.18)																			
M4	1.50(1.28-1.71)	1.05(0.92-1.18)																			

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA																														
		Covariables: - Edad, sexo, estación de extracción, fumar, alcohol, actividad física, educación, dificultades económicas, IMC - Enfermedad crónica: 1º definición: IM, angina pecho, ictus o diabetes, 2º definición: enfermedad larga que perjudique actividad física o psicológica	<u>Análisis sensibilidad</u> Se estratifico por: sexo (mujeres vs hombres), edad (<60 años, 60-<70 años y ≥ 70 años) <u>Análisis de resultados secundarios</u> mortalidad cardiovascular y por cáncer no están recogidos en uno de los estudios (NHS) <u>Heterogeneidad</u> Efecto aleatorio y heterogeneidad mediante ICC (coeficiente correlación intraclase) e IC 95 % (25 % pequeña heterogeneidad, 50 % media y 75 % alta)	<u>Relación ajustada de riesgo de muerte por causas cardiovasculares y cáncer por niveles estandarizados de 25(OH)D.</u> - N = 24325, muertes = 1810. Aumento de riesgo de mortalidad cardiovascular en los 4 modelos al disminuir el nivel de 25(OH)D <table><tr><td></td><td><30 nmol/L</td><td>50-74.99 nmol/L</td></tr><tr><td>M1</td><td>3.18(1.82-5.53)</td><td>1.35(1.12-1.63)</td></tr><tr><td>M2</td><td>3.10(1.78-5.41)</td><td>1.34(1.12-1.61)</td></tr><tr><td>M3</td><td>2.54(1.74-3.71)</td><td>1.38(1.11-1.70)</td></tr><tr><td>M4</td><td>2.21(1.50-3.26)</td><td>1.37(1.12-1.67)</td></tr></table> - N = 24325, muertes = 1414. No se encontró asociación de riesgo de muerte por cáncer y niveles de 25(OH)D. <table><tr><td></td><td><30 nmol/L</td><td>50-74.99 nmol/L</td></tr><tr><td>M1</td><td>1.08(0.74-1.60)</td><td>1.25(1.07-1.47)</td></tr><tr><td>M2</td><td>1.10(0.75-1.61)</td><td>1.26(1.07-1.48)</td></tr><tr><td>M3</td><td>1.15(0.78-1.69)</td><td>1.26(1.07-1.49)</td></tr><tr><td>M4</td><td>1.08(0.73-1.60)</td><td>1.24(1.06-1.45)</td></tr></table> Heterogeneidad Inconsistencia < 25%, pequeña heterogeneidad		<30 nmol/L	50-74.99 nmol/L	M1	3.18(1.82-5.53)	1.35(1.12-1.63)	M2	3.10(1.78-5.41)	1.34(1.12-1.61)	M3	2.54(1.74-3.71)	1.38(1.11-1.70)	M4	2.21(1.50-3.26)	1.37(1.12-1.67)		<30 nmol/L	50-74.99 nmol/L	M1	1.08(0.74-1.60)	1.25(1.07-1.47)	M2	1.10(0.75-1.61)	1.26(1.07-1.48)	M3	1.15(0.78-1.69)	1.26(1.07-1.49)	M4	1.08(0.73-1.60)	1.24(1.06-1.45)		
	<30 nmol/L	50-74.99 nmol/L																																		
M1	3.18(1.82-5.53)	1.35(1.12-1.63)																																		
M2	3.10(1.78-5.41)	1.34(1.12-1.61)																																		
M3	2.54(1.74-3.71)	1.38(1.11-1.70)																																		
M4	2.21(1.50-3.26)	1.37(1.12-1.67)																																		
	<30 nmol/L	50-74.99 nmol/L																																		
M1	1.08(0.74-1.60)	1.25(1.07-1.47)																																		
M2	1.10(0.75-1.61)	1.26(1.07-1.48)																																		
M3	1.15(0.78-1.69)	1.26(1.07-1.49)																																		
M4	1.08(0.73-1.60)	1.24(1.06-1.45)																																		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Leu et al. 2017 (34)	Diseño: Estudio de cohorte retrospectivo basado en datos de estudio poblacional de mujeres Objetivos: Determinar el riesgo de enfermedad cardiovascular total (ECV), ictus, y mortalidad por todas las causas en relación a los niveles de vitamina D. Examinar el impacto de la duración del seguimiento en las asociaciones observadas Localización y periodo de realización: Suecia Datos: 1968-69 de mujeres nacidas en 1908, 1914, 1918, 1922 y 1930. Análisis 2013	Población: Mujeres de mediana edad (38, 50, 54 y 60 años) seguidas durante más de tres décadas. Exposición: Concentración sérica de 25(OH)D, análisis en 2013 en muestras congeladas: - niveles altos > 51,45 nmol/L - nivel bajo ≤ 51,45 nmol/L Efectos clínicos: Eventos ECV (IM, IC, ictus y otras) Mortalidad Covariables: - IMC - Circunferencia de la cintura - Presión arterial - Hipertensión - Fumar - Actividad física - Nivel educativo - Ocupación - Estación de extracción	N sujetos: 1227 mujeres Edad 38-60 años Dos cohortes en base al nivel medio de 25(OH)D - N = 597, 25(OH)D ≥ 64 nmol/L - N = 591 25(OH)D < 64 nmol/L Características cohorte Mujeres mediana edad recogidas en encuesta poblacional Exclusión: Periodo seguimiento: Seguimientos a los: 17, 22, 27, 32 y 37 años Pérdidas: Exclusión: 5 pacientes Modelo de análisis: 25(OH)D se dicotómico en 2 cuantiles: - niveles altos > 51,45 nmol/L - nivel bajo ≤ 51,45 nmol/L <u>Modelo básico:</u> ajustado por edad y estación de extracción <u>Modelo final:</u> estación de extracción, circunferencia de la cintura, actividad física, hipertensión, triglicéridos, nivel educativo, edad, fumar, ocupación.	Características generales: - Diferencias significativas a nivel de 25(OH)D con valores más bajos en: estación de extracción finales de verano ($p < 0.001$), fumadoras actuales ($p = 0,042$), menor ocupación ($p < 0,01$), menor educación ($p = 0,02$), mujeres obesas ($p < 0,001$), menor actividad física ($p < 0,001$), circunferencia de cintura mayor ($p < 0,001$), mayor nivel de triglicéridos ($p = 0,02$). - No presentan diferencias: edad, presión arterial sistólica y diastólica, hipertensión y el colesterol no varían el nivel 25(OH)D Resultados: <u>Asociación entre niveles 25(OH)D y ECV</u> Mujeres con nivel bajo de 25(OH)D (<51 nmol/L) probabilidad significativa mayor de tener una ECV durante todo el seguimiento ($p < 0,01$). Por tiempo de seguimiento: 17 años presentaban mayor riesgo significativo. Aumentar el seguimiento de 5 en 5 años va disminuyendo la asociación - Modelo básico: 17 años [1,70 (1,19-2,42)] $p < 0,01$ 22 años [1,43 (1,08-1,88)] $p < 0,05$ 27 años [1,17 (0,93-1,47)] NS 32 años [1,19 (0,98-1,44)] NS - Modelo final ya no es significativo en ningún momento del seguimiento 17 años [1,29 (0,88-1,89)] NS	Conclusiones: En mujeres de mediana edad el bajo nivel de 25(OH)D aumenta el riesgo de ECV total y del ictus en particular a los 17 años después de la medición de 25(OH)D. No se vio asociación con la edad, la HTA, ni con las cifras de colesterol total El seguimiento más prolongado disminuye el riesgo hacia un valor nulo. Estos resultados sugieren que la deficiencia de vitamina D puede no mantener su efecto de forma independiente en el sistema cardiovascular. Aunque con el tiempo el riesgo de mortalidad también se atenúa, sigue presente después de 37 años. Comentarios Limitaciones Falta de medidas repetidas de 25(OH)D, vitamina D medida en una muestra congelada en una sola determinación Pequeño tamaño muestral, y no pudiendo dividir los datos por cuantiles.	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
			<u>Análisis de sensibilidad</u> • Uso de edad alcanzada en vez del tiempo de seguimiento. Resultados sin cambios • Análisis estratificados después de dicotomizar: – Tiempo de seguimiento: 1-17 vs > 17 años y – Edad: 38-68 vs 69-93 años – Nivel 25(OH)D nivel medio 68,95 nmol/L	<u>Asociación entre niveles 25(OH)D e incidencia de ictus</u> Mujeres con nivel bajo de 25(OH)D (<51 nmol/L) probabilidad significativa mayor de tener un ictus ($p < 0,01$). Riesgo era 3 veces mayor a los 17 años de seguimiento en el modelo básico y se mantuvo sin cambios en el modelo final. Cada 5 años de seguimiento el riesgo va disminuyendo – Modelo básico: = 17 años [3,54 (1,55-8,09)] $p < 0,01$ = 22 años [1,74 (0,99-3,08)] NS = 27 años [1,32 (0,84-2,08)] NS = 32 años [1,12 (0,77-1,64)] NS – Modelo final ya no es significativo en ningún momento del seguimiento = 17 años [3,30 (1,37-7,98)] $p < 0,05$ <u>Asociación entre niveles 25(OH)D y mortalidad</u> Sujetos con nivel alto de 25(OH)D sobreviven de manera significativa más que lo sujetos con niveles bajos ($p > 0,001$). Niveles bajos presentan mayor riesgo que va disminuyendo en el seguimiento y solo es significativo a los 17 años – Modelo básico: = 17 años [2,20 (1,45-3,35)] $p < 0,001$ = 37 años [1,65 (1,37-1,97)] $p > 0,001$ – Modelo final ya no es significativo en ningún momento del seguimiento = 17 años [1,96 (1,25-3,08)] $p < 0,05$ = 37 años [1,42 (1,17-1,72)] $p < 0,001$ <u>Análisis de sensibilidad</u> Modelo básico: • Índice significativamente mayor de ECV durante el seguimiento de 17 años en ambos grupos de edad (38-68 y 69-93 años). Después de los 17 años no hay riesgo por grupo de edad El ictus, riesgo elevado durante el período inicial en edad entre 38-68 años, mientras que en mujeres mayores (69-93 años) no había asociación. Después de 17 años se encontró riesgo en ninguno de los grupos de edad	Fortalezas: Cohorte representativa poblacional Punto de corte para la deficiencia cerca de valores ampliamente aceptados (50 nmol/L) Conflictos de interés: • NO recogen la declaración de conflictos de interés	

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Samefors et al. 2014 (35)	Diseño: Estudio de cohorte como parte de otro estudio de cohorte prospectivo (DHDES) Objetivos: Investigar si los niveles más bajos de vitamina D se asocian con un mayor riesgo de mortalidad en personas mayores que viven en hogares de ancianos. Como segundo objetivo está identificar la prevalencia de la deficiencia de vitamina D, como varían los niveles en el tiempo y evaluar si los niveles más bajos se asocian con un mayor riesgo de ECV, caídas o fracturas. Localización y periodo de realización: Suecia 2007-2011 (6 reclutamientos) Mortalidad 2012	Población: Sujetos mayores de 65 años que viven en hogares de ancianos Exposición: Concentración sérica de 25(OH)D₃ Efectos clínicos: Mortalidad, incidencia de ECV, caídas y fracturas en diferentes cuartiles de 25(OH)D₃, Q1 (< 29 nmol/L) Q2 (30-37 nmol/L) Q3 (38-47 nmol/L) Q4 (> 48 nmol/L) Covariables: • Edad • Sexo • Fecha de entrada • Fecha inclusión en el estudio • Fecha de abandono o muerte • Enfermedades crónicas • Toma medicamentos • Eventos agudos de los últimos 6 meses • Eventos cardiovasculares • Caídas • Fracturas • Actividad física (4 niveles de menor a mayor) • IMC • Presión arterial • Niveles de : hemoglobina, creatinina, cisteína C y tasa filtración glomerular	N sujetos: N= 429 N = 333 sujetos Q1: 86 Q2: 82 Q3: 85 Q4: 80 Características cohorte La cohorte proviene de 11 residencias de ancianos de tres ciudades del sur de Suecia Exclusión: La cohorte de origen excluyó: a sujetos con corta estancia planificada < 65 años Dificultades lingüísticas Periodo seguimiento: Medio 3 años Pérdidas: 96 excluidos por tomar suplementos con vitamina D, o por falta de datos Modelo de análisis: [HR (IC 95 %)] en diferentes cuartiles de 25(OH)D₃ , con el Q4 como referencia (de mayor a menor)	Características generales: N= 333, murieron 147 (44 %) por: • ECV: 48 % • Infecciones: 14 % • Demencia: 10 % • Insuficiencia orgánica: 10 % • Neoplasias: 3 % • Insuficiencia renal: 3 % • Otras causas: 12 % Las cohortes de los 4 cuartiles presentaban diferencias significativas a nivel de: • Sexo: 68% mujeres 32% hombres • Edad diferencia solo en hombres (Q1 vs Q4) p < 0.01 • Tiempo de residencia > 1 año (Q1 < Q4) p = 0.05 • A nivel de creatinina total (Q1 < Q3) p < 0.05 y específicamente en mujeres (Q1 < Q3 y Q4) p < 0.05 No hubo diferencias entre los cuartiles a nivel del resto de medidas como IMC, hemoglobina, presión arterial, actividad física, etc. Nivel medio 25(OH)D₃ (40.2 nmol/L) no diferencias entre sexos. Resultados: Niveles vitamina D más bajos en sujetos que mueren: • Inicio estudio: muertos 37.6 nmol/L vs vivos 42.2 nmol/L, p < 0.01) • Final estudio: muertos 35.3 nmol/L vs 39.5 nmol/L, p < 0.05 (No diferencias entre sexos) 59 % de los fallecidos tienen nivel de vitamina D < de 11.6 ng/ml De los resultados estudiados: incidencia ECV, eventos cardiovasculares fatales y no fatales, caída, fracturas o no tener EVC en 3 años, NO presentan diferencias significativas. Las muertes por todas las causas presentan diferencias estadísticamente significativas al comparar Q1 vs Q4, p < 0.05. Supervivencia acumulada por 25(OH)D₃ por cuartiles vs mortalidad: Q4 vs • Q1: [2.02 (1.31-3.12)] p < 0.05 • Q2: [2.03 (1.32-3.14)] p < 0.05 • Q3: [1.6 (1.03-2.48)] p < 0.05 Análisis ajustado a distintas variables solo encuentra significación de mayor riesgo de mortalidad con el aumento de edad y con la baja actividad física. • Edad: [1.06 (1.04-1.09)] p < 0.01 • Actividad física vs nivel 4 p = 0.001 – Nivel 2: [1.56 (1.12-2.17)] – Nivel 3: [1.88 (1.32-2.68)] Niveles vitamina D disminuyen en el tiempo (en cada medición). Hay cambios estacionales con valores más altos en medidas de mayo a octubre. Media: 39.2 vs 35.7 nmol/L, (p < 0.01).	Conclusiones: La deficiencia de vitamina D es altamente prevalente y se asocia con mayor riesgo de mortalidad en personas mayores que viven en hogares de ancianos. Existe la necesidad de nuevas estrategias y rutinas para prevenir y tratar el déficit de vitamina D. Necesario ECA. Comentarios Limitaciones Heterogeneidad en enfermedades y bajo n° muestral Certificados de defunción pueden ser inexactos Datos morbilidad, caídas etc., vienen de distintos registros pueden tener discrepancias Estudio observacional no se puede realizar conclusión sobre causalidad Fortalezas: Sujetos de estudio prospectivo Niveles vitamina D medidos repetidamente Conflictos de interés: • Los autores declaran no tener conflicto de interés • Declaran financiación	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Sun et al. 2017 (36)	Diseño: Evaluación retrospectiva de una cohorte poblacional de un estudio con tres partes Tres encuestas HUNT1: 1984-86 HUNT2: 1995-97 HUNT3: 2006-08. Objetivos: Examinar la relación entre las concentraciones de vitamina D y la mortalidad por todas las causas y especialmente la influencia de las enfermedades crónicas como posible factor de confusión, efecto modificador o factor causal. Localización y periodo de realización: Noruega Tres encuestas HUNT2: 1995-97	Población: Población a partir de 20 años que han participado en un estudio poblacional Exposición: Concentración sérica de 25(OH)D, Comparación: Niveles de concentración en suero de 25(OH) en cuartiles (< 34.5, 34.5-45.1, 45.2-58 y ≥ 58.1 nmol/L) y por nivel de punto de corte: (< 25, 25-49.9, 50-74.9 y ≥ 75 nmol/L) Efectos clínicos: Mortalidad Covariables: • Edad, sexo, estación de extracción, fumar, alcohol, actividad física, educación, dificultades económicas, IMC • Enfermedad crónica: 1° definición: IM, angina pecho, ictus o diabetes, 2° definición: enfermedad larga que perjudique actividad física o psicológica,	N sujetos 6377 participantes Edad: <65 (76.5%), ≥65 (23.5%) Sexo: Mujeres (53.2%), hombres (46.8%) Enfermedad crónica 1 definición: si (13.4%) no (82.4%) Enfermedad crónica 2 definición: si (62.8%) no (33.3%) Nivel medio 25(OH)D: 47.3 nmol/L Características cohorte HUNT2: 1995-97 que tienen muestras de niveles séricos de 25(OH)D procedente de un condado de Noruega entre 1995-97 Exclusión: Periodo de seguimiento: Seguimiento hasta abril 2015 o fecha de la muerte. Seguimiento medio: 18.5 años Pérdidas: 26 Modelo de análisis: [HR (IC 95%)] Modelo cuartiles referencia Q4 de mayor vs menor Modelo por punto de corte, nivel referencia 50-74.9 nmol/L	Características generales: N = 6377, murieron: 1539, emigraron = 26 <u>Enfermedad crónica 1° definición</u> No (n = 5256), si (n = 856) <u>Nivel 25(OH)D:</u> p < 0.001 Todos los sujetos: 47.3 nmol/L Enfermedad crónica 1° definición: 45.2 nmol/L Enfermedad crónica 2° definición: 47.8 nmol/L <u>Nivel 25(OH)D por covariables:</u> • Toda la población – Edad avanzada (p<0.001), estación verano y otoño (p<0.001), consumo alcohol (p<0.001) y mayor actividad física (p< 0.001), se asoció con niveles más altos de vitamina D. – Sujetos con IMC alto (p< 0.001), tabaquismo actual (p<0.001) y dificultades económicas (p<0.01) presentan niveles más bajos de vitamina D • Sujetos enfermedad crónica – IMC alto (p<0.001) y tabaquismo (p<0.001), presentan niveles más bajos de vitamina D – Sexo masculino (p<0.01), estación de verano y otoño (p<0.001) y consumo alcohol (p <0.01), se asoció con niveles más altos de vitamina D Resultados: Se observó una asociación no lineal entre el nivel de 25(OH)D sérico y la mortalidad por todas las causas. Parece que la mortalidad se minimiza cuando el rango de 25(OH)D está entre 60-100 nmol/L. Hubo un aumento constante en el riesgo de muerte cuando el nivel de 25(OH)D era < 35 nmol/L.	Conclusión: Los resultados muestran que un nivel bajo de 25(OH) D en suero se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en una población general noruega. La asociación no se vio muy influenciada por las enfermedades crónicas existentes en los sujetos. Se necesitan ECA para aclarar una relación causal Comentarios: Limitaciones Estudio de Enfermedades crónicas agrupadas en dos definiciones Baja participación poblacional solo 30% Un solo análisis de 25(OH)D Fortalezas: gran tamaño muestral Largo tiempo de seguimiento Asociaciones se mantiene en análisis de sensibilidad Conflictos de interés: • Los autores declaran no tener conflicto de interés • Declaran financiación	Riesgo de sesgo moderado

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
			4 modelos multivariantes: <u>Modelo 1:</u> estación de extracción <u>Modelo 2:</u> modelo 1 + edad, sexo, IMC, tabaco, alcohol, actividad física, educación y estado económico <u>Modelo 3:</u> modelo 2 + enfermedad crónica 1º definición <u>Modelo 4:</u> modelo 2 + enfermedad crónica 2º definición Análisis sensibilidad Eliminación de sujetos sin enfermedad crónica al inicio del estudio y en los 3 primeros años de seguimiento	<u>Asociación del nivel de 25(OH)D con la muerte por todas las causas en distintos modelos</u> Cuartiles (Q1 vs Q4) y Punto de corte (<25 v 50-74.9 nmol/L) - Modelo 2: - Cuartiles: [1.30 (1.11-1.51)] - Punto de corte: [1.45 (1.18-1.78)] - Modelo 3 - Cuartiles: [1.27 (1.09-1.48)] - Punto de corte: [1.41 (1.14-1.74)] - Modelo 4 - Cuartiles: [1.30 (1.11-1.51)] - Punto de corte: [1.46 (1.18-1.80)] <u>Asociación del nivel de 25(OH)D con la muerte por todas las causas estratificado por enfermedad crónica en modelo 2</u> 1º definición: Cuartiles (Q1 vs Q4) - Cuartiles enfermedad no: [1.32 (1.08-1.62)] - Cuartiles enfermedad si: [1.35 (1.04-1.75)] - Punto de corte enfermedad no: [1.24 (0.92-1.67)] - Punto de corte enfermedad si: [1.63 (1.17-2.28)] 2º definición - Cuartiles enfermedad si: [1.36 (1.12-1.66)] Las pruebas de razón de verosimilitud no proporcionan evidencia de ninguna modificación del efecto por enfermedad crónica $p > 0.28$ Análisis secundarios imputando mediante el uso de imputación encadenada multivariable con especificación totalmente condicional a valores no conocidos de las covariables presentan resultados similares. Análisis sensibilidad: Sujetos sin enfermedad y exclusión de los 3 primeros años - Cuartil: Q1 se asoció con aumento del 34 % en el riesgo de mortalidad por todas las causas vs Q4 [1.34 (1.09-1.66)] - Punto de corte: sujetos < 25 nmol/L presentan aumento de 29 % de riesgo de mortalidad por todas las causas vs sujetos niveles 50-74.9 nmol/L [1.29 (0.95-1.76)]		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO																		
Wong et al. 2015 (37)	Diseño: Estudio de cohorte retrospectivo basado en datos de ECA sobre suplemento de Ca Objetivos: Determinar la asociación entre las concentraciones séricas de 25(OH) D y la mortalidad específica por cáncer en una cohorte comunitaria de mujeres mayores Localización y periodo de realización: Australia 1998 y 2008	Población: Mujeres ancianas reclutadas para ECA con suplemento oral de Ca para prevenir fracturas osteoporóticas Exposición: Concentración sérica de 25(OH)D (D2 + D3), dos grupos mayor y menor en función de la concentración media: niveles < 64 nmol/L nivel ≥64 nmol/L Comparación: concentración media: niveles < 64 nmol/L nivel ≥64 nmol/L Efectos clínicos: Cáncer de cualquier tipo y muerte por cáncer Covariables: • Historial médico • Fumador • Alcohol • Tratamientos médicos • IMC • Enfermedad renal crónica • Presión sanguínea	N sujetos: 1188 mujeres Edad media: 75 años Dos cohortes en base al nivel medio de 25(OH)D • N = 597, 25(OH)D ≥ 64 nmol/L • N = 591 25(OH)D < 64 nmol/L Características cohorte expuesta: Mujeres ancianas Exclusión: Periodo de seguimiento: Media de 10 años Pérdidas: 1500 Exclusión: 228 (15.2%) concentración sérica 25(OH) D incompleta y 84 (5.6%) cánceres diagnosticados antes del estudio Modelo de análisis: • Modelo no ajustado • Modelo ajustado: edad, IMC, fumar, ingesta suplemento Ca	Características generales: • Diferencias significativas entre los dos grupos en: IMC (p = 0.02), estación verano (p<0.001), nivel creatinina (p<0.001), nivel albúmina (p=0.004), nivel Ca (p = 0.005) y filtración glomerular (p<0.001) Resultados 274 muertes: • por cáncer: 30,7% (84) – sistema digestivo: 32,1% (21) – pulmón: 15,4% (13) – hematológico: 13% (11) – mama: 7,1% (6) – sistema nervioso: 6% (5) • por enfermedad vascular: 45,3% (124) <u>asociación entre niveles 25(OH)D y mortalidad por cáncer</u> Factores no ajustados y ajustados muestran aumento significativo de mortalidad por cáncer en niveles reducidos de 25(OH)D: <table><tr><th>25(OH)D nmol/L</th><th>No ajustados</th><th>ajustados</th></tr><tr><td>>83</td><td>ref</td><td>ref</td></tr><tr><td>>64-83</td><td>1,95 (1,02-3,74)</td><td>2,23 (1,09-4,58)</td></tr><tr><td>>46-64</td><td>2,27 (1,21-4,27)</td><td>2,55 (1,24-5,26)</td></tr><tr><td>0-46</td><td>2,12 (1,11-4,05)</td><td>2,63 (1,26-5,45)</td></tr><tr><td></td><td>P = 0,06</td><td>P = 0,04</td></tr></table> Modelo ajustado, por cada 30 nmol/L que se reduce y se aleja de la media de 64 nmol/L, hay un aumento significativo de mortalidad por cáncer del 33% >64 nmol/L: [1,33 (1,03-1,72)] p = 0,02 <64 nmol/L: [1,61 (1,02-2,54)] p = 0,04	25(OH)D nmol/L	No ajustados	ajustados	>83	ref	ref	>64-83	1,95 (1,02-3,74)	2,23 (1,09-4,58)	>46-64	2,27 (1,21-4,27)	2,55 (1,24-5,26)	0-46	2,12 (1,11-4,05)	2,63 (1,26-5,45)		P = 0,06	P = 0,04	Conclusiones En mujeres de edad avanzada las concentraciones séricas más bajas de 25(OH)D se asociaron de manera independiente con un mayor riesgo de mortalidad por cáncer de manera general. Se necesitan estudios prospectivos. Para estudiar la asociación entre los niveles de 25(OH)D y la incidencia y mortalidad general en ambos sexos. Comentarios Limitaciones 17,7% de la muestra excluida por falta de datos de 25(OH)D Solo un valor de 25(OH)D no se realiza estudio progresivo de niveles en el tiempo Resultados no generalizables a otras poblaciones (solo mujeres blancas) La no asociación entre mortalidad específica por tipo de cáncer puede ser por pequeño tamaño muestral, lo que da potencia insuficiente para detectar diferencias significativas Puede haber factores de confusión no estudiados como los socioeconómicos, epidemiológicos, actividad física o la exposición al sol	Riesgo de sesgo moderado
25(OH)D nmol/L	No ajustados	ajustados																						
>83	ref	ref																						
>64-83	1,95 (1,02-3,74)	2,23 (1,09-4,58)																						
>46-64	2,27 (1,21-4,27)	2,55 (1,24-5,26)																						
0-46	2,12 (1,11-4,05)	2,63 (1,26-5,45)																						
	P = 0,06	P = 0,04																						

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO			
				La <u>incidencia</u> acumulada y ajustada por muertes vasculares, edad, fumar, presión sanguínea, y 10 años de seguimiento: p = 0,02 • <64 nmol/L: 0,096 • >64nmol/L: 0,062 <u>Riesgo específico</u> por tipo de cáncer. Solo cáncer hematológico presenta aumento de riesgo al reducir 30 nmol/L el nivel de 25(OH)D: [2,13 (1-4,55)] p= 0,05 <u>Análisis de sensibilidad</u> Comparación niveles muy bajos 25(OH)D < 46 nmol/L vs >83 nmol/L Modelo ajustado: [2,63 (1,26-5,45)] p= 0,04 Modelo, sujetos que mueren en los dos primeros años de estudio [1,59 (1,03-2,44)] p = 0,04 <u>Asociación entre niveles séricos de 25(OH)D e incidencia cáncer</u> Total de 191 cánceres No ajustados <table><tr><td>Incidencia después de 10 años <64nmol/L: 0,19</td><td rowspan="2">p=0,60</td></tr><tr><td>Incidencia después de 10 años >64nmol/L: 0,18</td></tr></table> Riesgo ajustado no aumento de riesgo en sujetos con niveles 25(OH)D < 64 nmol/L: [0,89 (0,67-1,18)] p = 0,41	Incidencia después de 10 años <64nmol/L: 0,19	p=0,60	Incidencia después de 10 años >64nmol/L: 0,18	Fortalezas: Población con gran cantidad de datos Largo seguimiento Datos sobre factores de confusión Conflictos de interés: Se recoge la declaración de conflictos de interés	
Incidencia después de 10 años <64nmol/L: 0,19	p=0,60								
Incidencia después de 10 años >64nmol/L: 0,18									

Anexo 5.1.8 Enfermedades oculares

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Epstein et al. 2017 (45)	Diseño: Estudio de casos y controles Objetivos: Examinar si existe asociación entre los pacientes con oclusión de la vena retiniana central (OVRC) y una mayor deficiencia de vitamina D en comparación con controles Localización y periodo de realización: Participantes entre diciembre 2012-agosto 2014 Estocolmo	Población: Pacientes con diagnóstico de OVRC Intervención Medición de 25(OH)D en pacientes con OVRC Comparación Medición de 25(OH)D en pacientes sin OVRC Resultados: Prevalencia déficit de 25(OH)D Efectos clínicos: Covariables:	N casos y controles: 216 participantes Casos: 72 con OVRC Controles: 144 sin OVRC. Criterios casos: Pacientes consultan OVRC en centro atención terciario Criterios controles: Pacientes al azar que viven en la misma área de los casos, emparejados 1:2 por edad, género y temporada de extracción Excluidos 8 eliminados por falta de análisis final o por hemodiálisis, o muestras coaguladas, etc. Periodo de seguimiento: Pérdidas: Modelo de análisis	Características generales 208 sujetos: 68 casos y 140 controles no existen diferencias entre los dos grupos en las características básicas, edad, sexo, hipertensión, diabetes, IMC, estación de extracción y etnia (en los dos grupos mayoría del norte de Europa) Resultados Niveles de 25(OH)D ($p = 0.28$) – Casos: media 25(OH)D 55,3nmol/L IC95% (48.4-62.2) – Controles: media 25(OH)D 59,8 nmol/L IC95% (55.4-64.2) Diferencia no significativa en grupo casos (51,4%) vs controles (39.3%): [1.64 (0.91-2.94)] $p = 0.10$ No se encontraron diferencias significativas en ambos grupos por la edad, $p = 0.63$ o por el IMC, $p = 0.06$ Sin embargo, se asoció el alto IMC con mayor edad, $p = 0.004$ <u>Análisis estratificado</u> Grupo casos < 75 años déficit vitamina D 62.1% vs grupo controles 43.2% Grupo casos < 75 años media de concentración de 25(OH)D era 47.8 mol/l IC95% (40.6-55) vs control 59 nmol/L (53.6-64.4), $p = 0.02$ Grupo de casos y controles mayores niveles 25(OH)D en > 75 años debido al suplemento de vitamina D Existe diferencia significativa en los niveles de 25(OH)D entre las distintas estaciones. En ambos grupos en verano se alcanzan valores más altos de 25(OH)D, $p = 0.04$	Conclusiones Los datos observacionales del estudio muestran déficit de vitamina D en pacientes con OVRC y en población general. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos En el análisis estratificado los pacientes menores de 75 años presentaban niveles más bajos de 25(OH)D vs controles emparejados. Son necesarios más estudios más amplios para determinar si la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo general en el desarrollo de OVRC. Comentarios Limitaciones Pequeño tamaño No se registra la suplementación en el grupo control No se ajusta por factores confusión Fortalezas Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN (PICO)	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Goncalves et al. 2015 (46)	Diseño: Casos y controles El estudio fue diseñado para identificar genes de polimorfismo como factores de susceptibilidad para el GPAA, que incluyeron pacientes de edad ≥ 60 años, diagnosticados con GPAA moderado a grave, pero no con otras condiciones intraoculares asociadas Objetivos: Determinar si los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) tenían concentración de 25(OH)D menor que controles sanos y si la gravedad GPAA está asociada con las concentraciones séricas de 25(OH)D Localización y periodo de realización: Participantes entre diciembre 2013-julio 2014 Francia	Población: Pacientes con diagnóstico de GPAA ≥ 60 años Intervención Medición de 25(OH)D en pacientes con GPAA Comparación Medición de 25(OH)D en Pacientes sin GPAA Resultados Prevalencia déficit de 25(OH)D Covariables Edad, sexo, presión arterial, suplemento vitamina D, agudeza visual, PIO	N casos y controles: Participantes consecutivos ≥ 60 años Casos: 150 con GPAA Controles: 164 sin GPAA Criterios casos: Pacientes con GPAA moderado o grave sin otras patologías intraoculares Criterios controles: Pacientes sin patología intraocular excepto catarata moderada y ≥ 60 años Excluidos 4 eliminados por falta de análisis sanguíneo Periodo seguimiento: Pérdidas: Modelo de análisis:	Características generales 314 sujetos, media 25(OH)D 46.3 ± 27.9 nmol/L. Insuficiencia de vitamina D en 271 sujetos (86.3%) <u>Casos:</u> 150 casos, media edad 75.1 ± 8.5 años, 49.8% mujeres. <u>Controles:</u> 164, edad media 73 ± 7.9 años, 42% mujeres Diferencias significativas a nivel de: • Edad media: caso 75.1 ± 8.5 vs controles 73 ± 7.9, $p = 0,025$ • Sexo mujeres: caso 42% vs controles 59.8%, $p = 0,002$ • Presión arterial media: caso 102.2 ± 12.4 vs controles 98.1 ± 12.6, $p = 0,005$ • Concentración media vitamina D: Caso 42.9 ± 25.7 nmol/L vs Control 49.4 ± 29.5 nmol/L, $p = 0.039$ • Insuficiencia vitamina D: casos 90,7% vs controles 82.3%, $p = 0.032$ No hubo diferencias a nivel de estación de extracción ($p = 0.2$), suplemento vitamina D ($p=0.6$), agudeza visual ($p=0.5$) y espesor macular ($p=0.6$) Resultados • Aumento concentración 25(OH)D sérico se asocia con diagnóstico menos frecuente de GPAA: – OR no ajustado [0.92 por 10nmol/L], $p= 0.041$ – OR ajustada [0.89 por 10 nmol/L], $p = 0.045$ • Insuficiencia vitamina D, se asoció con diagnóstico de GPAA [2.09 (1.06-4.12)] $p = 0.034$ • Severidad GPAA: 150 casos (66% GPAA moderado y resto grave) – Concentración 25(OH)D GPAA moderado (45.1 ± 26.7) vs GPAA grave (39.2 ± 23.3), $p = 0.188$, no diferencias – Prevalencia insuficiencia vitamina D, no diferencias. GPAA moderado 94% vs GPAA grave 88.9%, $p = 0.313$ – La concentración sérica de 25(OH)D no se correlacionó con otros predictores PIO, relación copa-disco etc.	Conclusiones Los datos muestran que la concentración de 25(OH)D se asocia directamente con GPAA, pero no con la severidad. Sin embargo, aunque los hallazgos cumplen los criterios de causalidad, no se pudieron responder los problemas de temporalidad ni especificidad. Para establecer firmemente la causalidad son necesarios estudios prospectivos de cohortes observacional y ECAs. Comentarios Limitaciones Estudio caso-control pequeño tamaño, población puede no ser representativa (solo se incluyeron pacientes con valoraciones de 25 (OH)) No se empareja o ajusta por variables confusoras (actividad física, comorbilidades) Agrupar en el control sujetos con problemas en cornea y retina puede limitar resultados Fortalezas Pregunta de investigación original con GPAA es común Descripción de características Recopilación de datos en un solo centro con única medida Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
Annweiler C. et al. 2016 (44)	Diseño: Revisión sistemática con metanálisis Se incluyeron estudios observacionales Objetivos: Evaluar de forma sistemática y cuantitativa la evidencia que relaciona las concentraciones circulantes de VitD con la DMAE. Localización y periodo de realización: Francia No límites de fecha de publicación, ni idioma al inicio hasta noviembre de 2015 sin límites por localización	Población: Pacientes con diagnóstico de DMAE Intervención: Niveles séricos de VitD (25(OH)D) en pacientes con DMAE Comparación: Niveles séricos de VitD en controles sin DMAE Resultados analizados: Déficit de VitD Riesgo de DMAE según concentración de 25(OH)D circulante < 25 nmol/L	Tipo de estudios incluidos: Se incluyeron 11 estudios observacionales (7 transversales, 2 cohortes, 1 caso-control y una serie de casos). Método evaluación de calidad: Modelo de análisis Análisis: • OR [C95 %] • Quintiles 25(OH)D más alto vs bajo: • Nivel 25(OH)D: – < 50 nmol/L	Nº estudios incluidos: • 11 estudios publicados después del 2007 y realizados en el hemisferio norte. • Mayoría eran mujeres 52 % • Uso de distintos métodos para la determinación de VitD • 9 estudios analizaban por quintilis • Nº de pacientes totales entre 65-17 045 y nº pacientes con DMAE entre 31-1440 Resultados: Primer metanálisis [25(OH)D] en 3 estudios, entre 1126 pacientes con DMAE vs 8206 sin DMAE, Pacientes con DMAE [25(OH)D] < pacientes sin DAME DME -0.15 [-.41 a 0.11], p=0.272 (no significativo) Segundo metanálisis Comparación por quintil: más alto vs más bajo OR 0.83 [0.71-0.97] p=0.019, Q=27.8, df=6, p<0.001, I²=78.4 % <u>Análisis sensibilidad por gravedad de DMAE, DMAE temprana:</u> • OR 0.88 [0.75-1.04] p=0.123 DMAE final: OR 0.47 [0.28-0.79] p=0.004 <u>Análisis pacientes [25(OH)D <25 nmol/L]</u> • OR 1.26 [0.90-1.76] p=0.172, Q=22, df=7, p=0.003, I²=68.2 % <u>Análisis sensibilidad DMAE tardía</u> • OR 2.18 [1.34-3.56] p=0.002 <u>Análisis pacientes [25(OH)D <50 nmol/L]</u> • OR 1.20 [0.62-2.33] p=0.590, Q=17.1, df=4, p=0.002, I²=76.6 % <u>Análisis sensibilidad DMAE final</u> • OR 1.50 [0.65-3.44] p=0.337	Conclusiones Altas concentraciones de 25(OH)D podrían ser protectoras contra la DMAE y concentraciones < 50 nmol/L se asocian con la DMAE tardía. Necesidad de estudios de mayor calidad Comentarios Limitaciones Toda la discusión se basa en estudios en ratones Algunos estudios de pequeño tamaño incluidos en el metanálisis de prevalencia (poco poder estadístico), Diferencia definición de DMAE entre los estudios provoca heterogeneidad Fortalezas Conflictos de interés: • Los autores declaran no tener conflicto de interés • Declaran no financiación • Revisado por pares	AMSTAR-2 Críticamente baja, más de una debilidad crítica

Anexo 5.1.9 Tuberculosis

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Joo MH, 2017 (50)	Diseño: Estudio transversal basado en los resultados de una encuesta poblacional de salud Objetivos: Investigar la prevalencia del déficit de vitamina D en personas con antecedentes de tuberculosis y los factores asociados al déficit. Localización y periodo de realización: Corea Datos del estudio entre 2010-2012	Población: Sujetos que participan en la encuesta nacional de salud (entrevista, examen y encuesta) Intervención diagnóstico de tuberculosis y déficit de vitamina D Comparación sujetos que no informan de antecedentes de tuberculosis y déficit de vitamina D Resultados Prevalencia déficit de vitamina D <u>Covariables</u> Sexo, edad, educación, ingresos, ocupación, desempleo, consumo de alcohol y tabaco, estado subjetivo de salud, IMC, caminar semanalmente y uso de suplementos dietéticos	N casos y controles: <u>Historial de TB:</u> n = 805 <u>Sin historial de TB:</u> n = 16 049 Criterios de casos: Contestan positivamente a la pregunta si han tenido tuberculosis Criterios controles: Contestan negativamente a la preunta Medidas Determinación de una medida de 25(OH)D < 20 ng/ml Periodo de seguimiento: Pérdidas: Modelo de análisis % sujetos con déficit de vitamina D en ambos grupos	Características generales: n = 16854 Casos vs controles presentan diferencias estadísticamente significativas en: • Sexo: casos más mujeres y controles más hombres (p < 0.0001) • Edad: mayor nº jóvenes grupo controles (p < 0.0001) • Ocupación: grupo de casos más desempleados (p = 0.006) • Fumar: grupo de controles fuman menos (p < 0.0001) • Percepción estado de salud: grupo casos peor salud (p < 0.0001) • IMC: mayor en grupo controles (p < 0.0001) Resultados: <u>Nivel de prevalencia de déficit de vitamina D</u> No existen diferencias a nivel de vitamina D entre los grupos. Deficiencia de vitamina D en el 71.7 % del grupo casos y en el 72.1 % de los controles. Dentro de cada grupo se encontraron diferencias estadísticamente significativas de participantes con déficit de vitamina D: • Sexo: tanto casos como controles las ♀ presentaban mayor déficit de vitamina D que ♂ (p < 0.001 en ambos grupos) • Edad: tanto casos como controles los jóvenes presentaban mayor déficit de vitamina D (p < 0.001 en ambos grupos) que los > de 65 años • Ocupación: los participantes que reflejaban trabajo con menor exposición al sol, presentaban mayor déficit de vitamina D (p < 0.001 en ambos grupos) • Fumar: no fumadores mayor déficit de vitamina D (p = 0.016 en casos y p<0.001 en controles). • En el grupo de controles también había diferencia a nivel de consumo alcohol (p = 0.027), IMC, nº de días de caminar a la semana y suplementos dietéticos (resto de p <0.001)	Conclusiones: Deficiencia de vitamina D presenta una alta prevalencia en el grupo de casos y similares cifras en controles. Comentarios Limitaciones diseño transversal (no permite identificar relación causal). La encuesta de salud no recoge el estado actual de la tuberculosis (latente o activa) y excluyo a individuos institucionalizados y hospitalizados o convalecientes en ese momento. La determinación del estado de tuberculosis se realizó mediante encuesta al paciente, lo que puede dar un sesgo de recuerdo. No existen datos sobre la estacionalidad del análisis de la vitamina D Existen diferencias significativas en las características generales como sexo, edad, ocupación, entre los grupos. Fortalezas: Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés	Riesgo de sesgo serio

Anexo 5.1.10 Dismenorrea

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Karacin et al., 2018 (51)	Diseño: Estudio de casos y controles; reclutamiento prospectivo y aleatorizado Objetivos: Investigar el posible papel del déficit de la vitamina D en la dismenorrea primaria. Localización y periodo de realización: Turquía Enero 2015- enero 2016	Población: Mujeres entre 18 y 25 años reclutadas de forma consecutivas en un servicio de ginecología. Intervención Pacientes con dismenorrea y nivel vitamina D Comparación Pacientes sanas y nivel vitamina D Resultados Relación entre niveles vitamina D y dismenorrea Resultados Dismenorrea y déficit de vitamina D Se evaluaron los síntomas físicos y psicológicos, así como la severidad del dolor (escala VAS) Covariables:	N casos y controles: <u>Casos:</u> 184 con dismenorreas, edad: 20.8 $\pm$ 1.9; IMC: 22.46 $\pm$ 2.75 <u>Controles:</u> 184 sin dismenorrea, edad: 20.8 $\pm$ 2; IMC: 22.06 $\pm$ 2.46 Criterios casos: Mujeres entre 18-25 años con menstruaciones de entre 3-7 día, que experimentan al menos 4 periodos dolorosos en los últimos 6 meses y que el dolor comienza un día antes o el mismo día en el que comienza la hemorragia. Criterios controles: Mujeres entre 18-25 años sin dismenorrea	Características generales: En las características demográficas, clínicas de la menstruación y bioquímicas el grupo casos presenta: mayor sangrado menstrual, antecedentes familiares de dismenorrea, menor consumo de lácteos, menor cantidad de Ca en suero, menor cantidad de 25(OH)D3 en suero, mayor cantidad de pacientes con déficit de vitamina D, mayor número de hiperparatiroidismo y un mayor valor en el VAS; con $p = 0.001$ en todas las variables, excepto en sangrado con $p=0.004$. Resultados: En los síntomas clínicos, el grupo casos presenta diferencias estadísticamente significativas en: • mayor depresión ($p=0.001$), • irritabilidad ($p=0.001$), • cambios de humor ($p=0.001$), • fatiga ($p=0.001$), • dolor de cabeza ($p=0.007$), • senos sensible ($p=0.009$), y • cambios en el apetito ($p=0.031$). <u>Dentro del grupo de dismenorrea</u>, comparación entre grupo con déficit de vitamina D y grupo sin déficit.	Conclusiones Los autores discuten que la correlación significativa y positiva entre los niveles de vitamina D y las puntuaciones del VAS y la reducción significativa en los niveles séricos de vitamina D de los pacientes con dismenorrea designan el posible papel de la deficiencia de vitamina D en la dismenorrea primaria. Por ello justifican nuevas investigaciones sobre el tema. Comentarios Limitaciones: Determinación única de vitamina D No se tuvieron en cuenta las variaciones estacionales en las concentraciones séricas de vitamina D	Riesgo de sesgo serio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
			Exclusión: Patologías pélvicas, enfermedad sistémica, infección aguda, uso sistémico de suplementos de vitamina D o Ca o mujeres que rehúsan participar. Periodo de seguimiento: Pérdidas: Modelo de análisis Nivel de 25(OH)D3 < 12 ng/ml se considera deficiente y concentraciones de PTH > 54 pg/ml indican hiperparatiroidismo	-En las características demográficas, clínicas y bioquímicas el grupo de casos con déficit de vitamina D presenta: - menor altura ($p=0.014$), - educación y empleo ($p=0.001$) y - mayor duración y longitud del ciclo de sangrado ($p=0.001$), - menor consumo de lácteos, mayor número de hiperparatiroidismo y un mayor valor en el VAS ($p = 0.001$) - menor sangrado $p = 0.004$). En los síntomas clínicos, el grupo casos con déficit de vitamina D presenta diferencias estadísticamente significativas en: mayor depresión, irritabilidad, cambios de humor, fatiga, dolor de cabeza, náuseas, aislamiento social, ansia de comida y cambios en el apetito, todos con un $p=0.001$). Las puntuaciones de VAS en pacientes con dismenorrea se correlacionan - positivamente con: - IMC: $r = 0.242$, $p = 0.001$ - Duración del ciclo: $r = 0.305$, $p = 0.001$ - Duración del sangrado: $r = 0.271$, $p = 0.001$ - Niveles hormonales de paratiroides: $r = 0.666$, $p = 0.001$ - Negativamente con: - Edad de la menarquia: $r = -0.246$, $p = 0.001$ - Niveles en plasma de 25(OH)D: $r = -0.713$, $p = 0.001$	Se excluyeron pacientes con patologías pélvicas conocidas y enfermedades sistémicas, pero las entidades clínicas que podrían causar dolor pélvico y tener un diagnóstico preciso mediante métodos de intervención, como la laparoscopia, no pudieron ser descartadas. Punto de corte como nivel bajo de vitamina D muy bajo (< 12 ng/ml) Fortalezas Primer estudio controlado aleatorio que tiene como objetivo evaluar los niveles séricos de vitamina D en mujeres jóvenes con dismenorrea primaria y controles sanos Conflictos de interés Declara usencia de conflictos de interés Declaran financiación	

Anexo 5.1.11 Alergias

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Vatankhah V, 2016 (52)	Diseño: Estudios caso control trasversal Objetivos: Determinar el nivel medio de vitamina D sérico en pacientes con rinitis alérgica vs grupo control Localización y periodo de realización: Irán Marzo 2014 y enero 2015	Población: población iraní que acude al servicio de otorrino. Enfermedad: Déficit de vitamina D en pacientes con rinitis alérgica <u>Normal:</u> > 75 nmol/L (30 ng/ml) <u>Insuficiente:</u> 25-75 nmol/L (10-30 ng/ml) <u>Deficiente:</u> < 25 nmol/L (10 ng/ml) Exposición: Déficit de vitamina D	N casos y controles: 54 casos y 54 controles Cuestionarios y análisis sangre Criterios casos: pacientes con rinitis alérgica, entre 15-55 años Criterios controles: pacientes que acuden al servicio, pero no son diagnosticados de rinitis alérgica Exposición casos: concentración sérica de vitamina D en pacientes con rinitis alérgica Exposición controles: concentración sérica de vitamina D en pacientes sin rinitis alérgica Excluyen pacientes con enfermedades que puedan alterar niveles de vitamina D: artritis reumatoide, Crohn, fibrosis quística, esclerosis múltiple, colitis ulcerosas, enfermedad celíaca, raquitismo, teomalacia, sarcoidosis y disfunción de Roid	Características: No existen diferencias a nivel de edad caso vs control (31.92±12.9 vs 34.94±13.21, p = 0.23), sexo, ocupación e IMC (24±3.35 vs 24.2±2.8, p = 0.73) entre los dos grupos Resultados Existen diferencias a nivel de casos, pero no de controles, en el nivel sérico de vitamina D entre ♀ vs ♂: • Caso ♀ vs ♂: 21.81±45.86 vs 10.14±55.09, p 0 0.07 • Control ♀ vs ♂: 19.28±63.04 vs 11.82±56.43, p = 0.38 Existen diferencias a nivel de ♀, pero no de ♂, entre casos y controles a nivel de déficit de vitamina D: • ♀: caso vs control: 21.81±45.86 vs 19.28±63.04, p = 0.001 • ♂: caso vs control: 10.14±55.09 vs 11.82±56.43, p = 0.77 Nivel sérico de vitamina D en ♂ vs ♀ en total de sujetos no presenta diferencias estadísticamente no significativas, p = 0.88 Nivel sérico de vitamina D en ♂ vs ♀ por grupos no presenta diferencias estadísticamente significativas, p > 0.05 Nivel sérico de vitamina D en ♀ casos vs ♀ controles presenta diferencias estadísticamente significativas, p = 0.001 Nivel sérico de vitamina D en ♂ casos vs ♂ controles no presenta diferencias estadísticamente significativas, p = 0.77 Existen diferencias entre casos y controles a nivel de sujetos con déficit de vitamina D (4 vs 0, p = 0.003)	Conclusiones Según los resultados existe una relación entre tener rinitis y presentar un nivel bajo de vitamina D sérico. Se debe implementar ciertos programas de salud para curar y prevenir la deficiencia de vitamina D en pacientes con rinitis alérgica. Comentarios Limitaciones • No ajusta por variables confusoras como exposición a alérgenos, exposición al sol, tabaco o actividad física • Medición única de nivel de 25(OH)D Fortalezas Conflictos de interés • Declara usencia de conflictos de interés • Declaran financiación	Riesgo de sesgo serio

Anexo 5.1.12 Fragilidad

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
Zhou J, et al. . 2016, (54)	Diseño: Revisión sistemática con metanálisis de estudios de cohortes prospectivas Objetivos: Obtener una estimación precisa de la relación entre el nivel bajo de vitamina D y la fragilidad. Localización y periodo de realización: Profesionales de distintos centros Hasta mayo 2016 China	Población: Pacientes con fragilidad y pacientes no frágiles. Intervención: Niveles 25(OH)D Comparación: Pacientes frágiles y no frágiles Resultados analizados: Estado de fragilidad: se usaron 4 escalas por los estudios -<u>Fenotipo fragilidad</u> o modificado (pérdida de peso, debilidad, agotamiento, lentitud e inactividad física). Clasificación: 1-2 criterios positivos = pre-frágil, ≥ 3 ítems = frágil -<u>Escala FRAIL</u>: fatiga, resistencia, deambulación, enfermedad y pérdida de peso. Clasificación: ≥ de 3 ítems = frágil -<u>Índice de fragilidad</u>: acumulación de síntomas y signos, comorbilidades, actividades de la vida diaria. Clasificación: fragilidad > 0.35, fragilidad previa 0.11 y robusto mayor o igual 0.11 -<u>Método medición fragilidad con 9 indicadores</u>: IMC, flujo espiratorio de pico bajo, funcionamiento cognitivo, mala visión, problemas audición, incontinencia, bajo sentido de dominio, depresión y actividad física. Clasificación: ≥ 3 = fragilidad Medición en suero de niveles de 25(OH)D Los niveles séricos de 25(OH)D se midieron mediante ensayos inmunoquímicos, ensayos competitivos de unión a proteínas o por ensayos cromatográficos.	Tipo estudios incluidos: cohortes prospectivas Método evaluación de calidad: Escala Ottawa de Newcastle(NOS) Puntuación obtenida de los estudios entre 6 y 9: 1 estudio 6, 5 estudios 7 y 1 estudio 9. Valores ≥ 7 se consideran de alta calidad Modelo de análisis Odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC95%)	Nº estudios incluidos: 7 estudios con 17 815 participantes Resultados: Asociación significativa entre riesgo de fragilidad y nivel más bajo de vitamina D (distintas definiciones de nivel bajo de vitamina D) OR nivel más bajo frente al alto: (1.27 [1.17-1.38], I2=59%) <u>Análisis por subgrupos:</u> Sexo: ♀ (1.27 [1.15-1.40], I2=90%) Nivel bajo de vitamina D se asoció significativamente con riesgo de fragilidad en mujeres. Ambos sexos (1.30 [0.96-1.75], I2=0%) y ♂ [1.26 [0.84-1.88], I2=59%) Niveles altos de vitamina D vs niveles bajos no se asocia de forma significativa con fragilidad en estudios de género masculino y mixtos <u>Escalas de fragilidad:</u> Fragilidad por fenotipos o fenotipos modificados: (1.25 [1.14-1.37], I2=74%) Escala FRAIL: (1.55 [1.07-2.25]), heterogeneidad no aplicable Índice fragilidad o 9 indicadores de fragilidad (1.33 [0.88-2.02], I2=28%). Los resultados no son significativos	Conclusiones: En comparación con el nivel más alto de 25(OH)D, la asociación entre la fragilidad y los niveles más bajos de 25(OH)D fue significativa en nuestro estudio. Se requieren ensayos de control aleatorios bien diseñados para investigar si la suplementación con vitamina D podría mejorar el estado de fragilidad en la población anciana. Comentarios: Limitaciones Diferente definición de fragilidad usada por los estudios incluidos, lo que afecta al análisis agrupado, aunque el análisis de subgrupos se realizó de acuerdo con las definiciones de fragilidad. No hubo suficientes estudios incluidos en el análisis de subgrupos con definiciones de fragilidad, lo que debilitó la solidez de la evidencia cuando la fragilidad se midió con otros métodos, excepto el fenotipo de Fried. Estudios con diferente definición de bajo nivel de 25(OH)D. La asociación entre fragilidad y vitamina D es compleja debido a que estos sujetos tienen más problemas para exponerse al sol Finalmente, todos los estudios fueron estudios de cohorte prospectivos que fueron menos válidos en comparación con ECAs bien diseñados. Fortalezas Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés Declaran financiación	Calidad metodológica AMSTAR-2 críticamente baja

Anexo 5.1.13 Enfermedad renal

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Izumarut et al. 2014, (47)	Diseño: Estudio de cohorte prospectivo basado en el estudio poblacional sobre la ECV (enfermedad cardiovascular) Objetivos: Investigar la asociación entre el nivel de suero 1,25(OH)D2 y el desarrollo de la ERC (enfermedad renal crónica) en etapa 3-5 en población general. Localización periodo de realización Encuesta continua en población japonesa desde 1961. Para este estudio encuesta realizada en 2002-3	Población: Hombres y mujeres ≥ 40 años que viven en comunidad general y participan en encuesta y evaluación de salud. Exposición: Datos sobre concentración de 1,25 (OH)D2 y eTFG (estimación de la tasa de filtración glomerular) Efectos clínicos: Disminución de eTFG, ERC en estadio 3-5 ajustada por sexo y edad Covariables: Preguntas sobre: hipertensión, fumar, consumo de alcohol, hacer ejercicio, IMC <u>Modelo 1:</u> ajustado a edad y sexo <u>Modelo 2:</u> modelo 1 + SBP, medicación antihipertensiva, HbA1c, colesterol, HDL-C, proteinuria, IMC, fumar, tomar alcohol y ejercicio regular <u>Modelo 3:</u> modelo 2 + nivel basal eTFG	N sujetos: Sujetos encuestados en 2002-3, n= 3328. Sujetos con datos en 2007, n= 2417 (988 V y 1429 H) Edad media 60 años Características de cohorte expuesta: Hombres y mujeres de población general Exclusión: Sujetos con eTFG <60 ml/min^{1.73} m² Periodo de seguimiento: Seguimiento anual con exámenes de salud. Media de 5 años Pérdidas: 911 sujetos, por distintas causas: no consentimiento, no obtención de muestra, muestra no válida, no datos de eTFG, etc Modelo de análisis: 1,25(OH)D2 se midió en cuartiles: Q1: ≥ 79.3 pg/ml (n=610) Q2: 66.8-79.2 pg/ml (n=602) Q3: 56.5-66.7 pg/ml (n=603) Q4: < 56.5 pg/ml (n=602)	Características generales: Diferencias significativas entre los cuartiles a nivel de: • Edad: $\downarrow$ nivel de 1,25(OH)D2 en jóvenes ($p = 0.01$) • Sexo: $\downarrow$ nivel de 1,25(OH)D2 en $\varnothing$ ($p < 0.001$) • $\downarrow$ nivel 1,25(OH)D2: – En jóvenes ($p=0.01$) – En mujeres ($p<0.001$) – Con eTFG ($p=0.01$) – con PAS y PAD ($p<0.001$) – en uso antihipertensivo ($p<0.01$) – menor HDL-C sérica ($p=0.04$) – mayor IMC ($p=0.03$) – mayor consumo alcohol ($p<0.001$) Resultados: 3798 sujetos presentaron evento (desarrollaron etapa 3-5 de ECR). Mayor n° en cuartiles con nivel de 1,25(OH)D2 menor. Diferencias significativas en cuartiles 3 y 4 (menor nivel de vitamina D) al ajustar en los tres modelos: Modelo 1: Q3: $p = 0.003$, Q4: $p < 0.001$ Modelo 2: Q3: $p = 0.002$, Q4: $p < 0.001$ Modelo 3: Q3: $p = 0.006$, Q4: $p = 0.02$	Conclusiones: Un nivel más bajo de 1,25(OH)D2 es un factor de riesgo significativo para desarrollar la etapa 3-5 de la ERC en población asiática general. Se necesita un ECA que aumente el nivel sérico de 1,25(OH)D2 para aclarar si un nivel sérico más alto mejora el pronóstico renal. Comentarios: Limitaciones Numerosas pérdidas en el seguimiento lo que puede modificar los resultados. Conflictos de interés: Los autores no reportan conflictos de interés	Riesgo de sesgo crítico

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Sahin et al. 2014 (48)	Diseño: Estudios caso control prospectivo Objetivos: Investigar si existe relación entre el déficit de VitD y la nefropatía inducida por contraste en pacientes sometidos a angiografía coronaria Localización y periodo de realización: Turquía Entre octubre 2009 y octubre 2011	Población: Pacientes consecutivos sometidos a una angiografía coronaria Enfermedad: Déficit de vitamina D en pacientes sometidos a angiografía coronaria. Déficit VitD < 15 ng/mL PTH normal 0-12-65 pg/mL Función renal: Normal >90 ml/min Deterioro leve 60-89 ml/min Deterioro moderado: <30 ml/min Exposición:	N casos y controles: 403 pacientes 74 nefropatía por contraste 329 no nefropatía por contraste Criterios casos: pacientes con nefropatía producida por contraste Criterios controles: pacientes que no desarrollan nefropatía por contraste Exposición casos: concentración sérica de vitamina D Exposición controles: concentración sérica de vitamina D Excluyen pacientes con diálisis, creatinina sérica > 2 mg/dL	Características: No existen diferencias a nivel de edad caso vs control (65.5±10.7 vs 64±11.2, p = 0.26), sexo (p=0.11), fumar (p=0.58), comorbilidades, toma de medicación, niveles basales de urea sérica, creatinina, hemoglobina, glucosa y otras variables entre los dos grupos. Diferencias significativas en volumen total de medio de contraste mayor en grupo con nefropatía (132±64 vs 90±41, p=0.01) De 403 pacientes 230 (57.1 %) presentaban [25(OH)D] < 15 ng/mL diferencia significativa entre grupos (p=0.01): Grupo nefropatía: 27.2 % Grupo sin nefropatía: 6.9 % Resultados Análisis univariable y multivariable de predictor de nefropatía inducida por contraste: <u>Univariable: presenta diferencias a nivel de:</u> Insuficiencia cardíaca: [OR (IC95 %)p] [2.39 (1.31-4.38), p=0.01] fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) [1.03 (1.01-1.07) p=0.03] Volumen de contraste medio [1.016 (1.01-1.021) p=0.01] Niveles de VitD [1.17 (1.10-1.23) p=0.01] Niveles PTH [1.012 (1.007-1.017) p=0.01] Presencia de VitD deficiente [5.01 (2.62-9.76) p=0.01] <u>Análisis multivariable</u> Volumen de contraste medio [1.01 (1.008-1.017) p=0.01] Niveles de VitD [1.18 (1.11-1.26) p=0.01] Niveles PTH [1.01 (1.006-1.016) p=0.01] Presencia de VitD deficiente [5.96 (2.79-2.7) p=0.01]	Conclusiones La deficiencia de VitD se asoció con una mayor incidencia de nefropatía por contraste en estos pacientes. Son necesarios nuevos estudios para confirmar el grado de asociación y las características fisiopatológicas Comentarios Limitaciones - No ajusta por variables confusoras como estación - Medición única de nivel de 25(OH)D - Corto seguimiento Fortalezas Conflictos de interés - Declara usencia de conflictos de interés	Riesgo de sesgo crítico

Anexo 5.1.14 Enfermedad de Crohn

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
Sadeghian et al. 2016 (53)	Diseño: Revisión sistemática con metanálisis de estudios observacionales Objetivos: Resumir los datos disponibles sobre la asociación entre los niveles séricos de VitD y la enfermedad de Crohn. Localización y periodo de realización: Irán No límites de fecha de publicación, ni idioma al inicio hasta marzo de 2015	Población: Pacientes con diagnóstico de Crohn Intervención: Niveles séricos de VitD (25(OH)D) en pacientes con Crohn Comparación: Niveles séricos de VitD en controles sin Crohn Resultados analizados: Coefficiente de correlación entre niveles [25(OH)D] y gravedad de enfermedad de Crohn	Tipo de estudios incluidos: Se incluyeron 58 estudio: 11 cohortes, 29 caso-control 18 transversal Método evaluación de calidad: Escala Newcastle-Ottawa Modelo de análisis Análisis: Diferencia de medias (IC95 %)	Nº estudios incluidos: - estudios publicados en EE.UU., Dinamarca, Canadá, Irlanda, Todos hemisferio Norte. - Uso de distintos puntos de corte para definir déficit de VitD - Calidad media de los estudios baja (mediana de menos de 6) Resultados: - Pacientes con Crohn presentaban niveles de VitD más bajos que controles sanos: [diferencia de medias (IC 95 %)] (27 estudios) [3.99 ng/ml (5.91-2.08)] Exclusión de dos estudios (25 estudios) [4.08 ng/ml (6.12-2.04)] Metanálisis de niveles 25(OH)D <u>Análisis heterogeneidad</u> Heterogeneidad significativa $I^2=86.9\%$, $p<0.001$ OR 0.88 [0.75-1.04] $p=0.123$ <u>Análisis subgrupos</u> No explica heterogeneidad Metarregresión por latitud muestra disminución de 0.09 ng/ml por cambio de latitud vs controles Prueba Begg, coef=0.09, $p=0.004$, i^2 residual= 86.08 % <u>Análisis de sensibilidad</u> No evidencia de variación por excluir estudios Prueba Begg: coef=1.73, $p=0.08$, prueba Egger: coef=0.27, $p=0.80$ <u>Análisis de sesgo publicación</u> No se observó sesgo de publicación Prueba Begg, coef=1.61, $p=0.11$, prueba Egger, coef=1.58, $p=0.14$ Metanálisis niveles [25(OH)D] No significativo [1.07 ng/ml (2.84-0.70), $I^2=85.6\%$, $p<0.001$] <u>Suplementación y calidad estudios</u> No explica la heterogeneidad	Conclusiones Los autores encuentran una asociación inversa entre el nivel de [25(OH)D] y la enfermedad de Crohn, pacientes tenían concentraciones más bajas de [25(OH)D] en suero en comparación vs sanos y más de la mitad de ellos tenían hipovitaminosis D. Además, también encontraron una relación inversa entre las concentraciones circulantes de [25(OH)D] y la gravedad de la enfermedad de Crohn. Comentarios Limitaciones Fortalezas Conflictos de interés: - Los autores declaran no tener conflicto de interés - Declaran financiación - Revisado por pares	Calidad metodológica AMSTAR-2 críticamente baja

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				Metanálisis sobre niveles 1,25(OH)D2 7 estudios Concentración entre pacientes de grupos no significativo: [DM 0.78 (-10.45 a 12.01), $I^2=96.2\%$, $p<0.001$] <u>Análisis por subgrupos:</u> Edad, medidas de VitD, suplementos y calidad de los estudios no explican heterogeneidad <u>Análisis de sensibilidad, sesgo publicación</u> no significativa Ningún estudio modifica resultados Prueba Begg, coef=0.15, $p=0.88$, prueba Egger, coef=3.92, $p=0.43$ <i>Tamaño del efecto combinado</i> Enfermos vs sanos [4.66 ng/ml (1.14-10.46) $I^2=78.9\%$, $p<0.001$] <u>Sensibilidad</u>, análisis de años, mediciones y suplementos no produce resultados <u>Sesgo publicación</u> Prueba Begg, coef=0.25, $p=0.81$, prueba Egger, coef=1.61, $p=0.39$ Metanálisis de prevalencia de deficiencia de VitD Prevalencia general [57.7 % (0.502-0.649) $I^2=93.4$, $p<0.001$] No diferencias entre estudios por edad, mediciones, no evidencia de sesgo de publicación Prueba Begg: 0.03, prueba Egger: 0.07 Metanálisis estado y severidad VitD en enfermedad Crohn Coef correlación entre VitD y gravedad [0.36 (0.48-0.24)] indica asociación inversa		

Anexo 5.2. Pregunta 2: Efectividad vitamina D en resultados en salud

Anexo 5.2.1. Salud ósea

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Smith et al. 2018 (76)	Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo Objetivos: Evaluamos el efecto de aumentar las dosis diarias de VitD vs placebo sobre la DMO (densidad mineral ósea) en un ECA durante 1 año Localización y periodo de realización: Canadá Invierno y primavera: abril-mayo 2007 y enero-mayo 2008	Población: Mujeres con insuficiencia VitD ($[25(\text{OH})\text{D}] \leq 50 \text{ nmol/L}$) de población general entre 57-90 años Intervención: VitD + Ca Comparación: placebo Resultados analizados: Primarios: Cambio en suero de: • $25(\text{OH})\text{D}$ • PTH Secundarios: • Efecto DMO • Nivel telopéptido (NTx) • Caídas • Absorción Ca • Suero $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Tiempo de seguimiento: 1 años Seguimiento a los 3, 6, 9, y 12 meses	Nº participantes/grupo: 273 llamadas 194 incluidas: 163 caucásicas y 31 afroamericanas Grupos: • Placebo: n=22 • Dosis 400: n=20 • Dosis 800: n=22 • Dosis 1600: n=23 • Dosis 2400: n=24 • Dosis 3200: n=21 • Dosis 4000: n=20 • Dosis 4800: n=21 Intervención grupo experimental: • Dosis 400 UI/día • Dosis 800 UI/día • Dosis 1600 UI/día • Dosis 2400 UI/día • Dosis 3200 UI/día • Dosis 4000 UI/día • Dosis 4800 UI/día Ca aproximado 600 mg a los 12 meses	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Adherencia al tratamiento: • VitD: 94 % • Placebo: 91 % Resultados No diferencias significativas en: • DMO cuello femoral: $p=0.19$ • DMO columna vertebral $p=0.25$ • DMO total cuerpo, $p=0.30$ • NTx, $p=0.23$ No se pudo analizar por raza, porque había pocas mujeres afroamericanas en los grupos. Se agrupan los grupos en 3 para aumentar nº afroamericanas en grupo y poder analizar por raza. Grupos: • placebo-800 UI • 1600-2400 • 3200-4800 Interacción entre raza y dosis no fue significativa, resultados similares en ambas razas ($p > 0.20$)	Conclusión No se encontraron efecto significativo entre la dosis diaria de VitD (400-4800 UI) en la DMO en mujeres de edad avanzada que presentaban nivel $[25(\text{OH})\text{D}]$ bajo ($< 50 \text{ nmol/L}$). Conflicto interés Financiación por distintos organismos Los autores declaran no tener conflictos limitaciones pequeño número, compara rangos de dosis	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
			Intervención grupo control: Placebo igual Ca aproximado 600 mg a los 12 meses Método enmascaramiento: Doble ciego por grupos paralelos de dosis Azar, mediante ordenador en bloques de 8 y 16 Participantes, investigadores y personal cegados al tratamiento Calculado tamaño de muestra para significación estadística n=20 Modelo CONSORT ClinicalTrials.gov NCT00472823 . Pérdidas post aleatorización: 2: 1 por hipercalcemia 1 hipercalciuria	DMO varía entre nivel basal y a los 12 meses, pero no existen diferencias entre razas: • DMO total corporal: (p=0.74) – caucásicas: 0.65±2.66 – afroamericanas: 0.47±3.05 • DMO cuello femoral (p=0.64) – caucásicas: 0.54±3.54 – afroamericanas: 0.88±3.83 • DMO columna vertebral (p=0.97) – caucásicas: 0.43±2.75 – afroamericanas: 0.41±3.10 Asociación entre cambio en DMO y cambio en 25(OH)D: Solo DMO columna pequeño ↑ lineal p=0.045 DMO en resto de localizaciones y NTx no significativo No interacción significativa en DMO por diferentes dosis No correlación entre cambio de DMO y nivel basal de PTH a nivel de columna, cuello femoral y NTx Solo asociación positiva en DMO total corporal p=0.020 (datos no mostrados) Efectos adversos: No efecto graves 2 dejaron el estudio: • 1 hipercalcemia, • 1 hipercalciuria		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Nahas-Neto et al. 2018 (75)	Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo, Objetivos: Evaluar el efecto de la suplementación con VitD sola en marcadores de recambio óseo en mujeres posmenopáusicas Localización y periodo de realización: Reclutados entre sept 2013 y feb 2014 Brasil	Población: Mujeres posmenopáusicas entre 50-65 años, Última regla > 12 meses DMO > -1.5 SD reclutadas para otro estudio sobre caídas control postural, etc. Intervención: VitD Comparación: placebo Resultados analizados: [25(OH)D] PTH Marcadores recambio óseo: • S-CTX • P1NP Tiempo de seguimiento: 9 meses	Nº participantes/grupo: 160 mujeres VitD: 80 Placebo: 80 Intervención grupo experimental: VitD3: 1000 UI Intervención grupo control: Placebo: igual sabor y características a tratamiento Método enmascaramiento: Registro ECA Brasil: RBR-222wfk Declaración CONSORT Aleatorización por ordenador a dos grupos Investigadores y pacientes ciegos al tratamiento Solo el farmacéutico responsable de las muestras conocía grupos, no interviene en selección, ni análisis Calculo tamaño muestral (n=77) Pérdidas post aleatorización: 21 abandono del total	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Grupos homogéneos en todas las variables: edad (p=0.654), tiempo menopausia (p=0.804), IMC, calcio, DMO columna lumbar, DMO cuello femoral, [25(OH)D], PTH, etc. (p> 0.05) <u>Tasa adherencia</u> 92 % sin diferencias entre grupos Resultados <u>[25(OH)D]</u> Grupo VitD ↑ significativo p<0.0001 Grupo placebo ↓ significativa p=0.047 Diferencia entre grupos a los 9 meses: p<0.0001 <u>PTH</u> • Grupo VitD ↓ significativo p<0.001 • Grupo placebo ↑ no significativa p=0.493 Diferencia entre grupos a los 9 meses p=0.002 <u>Fosfatasa alcalina</u> No diferencias • Grupo VitD no significativo p=0.088 • Grupo placebo no significativa p=0.982 No Diferencia entre grupos a los 9 meses p=0.708 <u>Calciumia</u> No diferencias • Grupo VitD no significativo p=0.504 • Grupo placebo no significativa p=0.589 No Diferencia entre grupos a los 9 meses p=0.054 <u>Marcadores de recambio óseo</u> • s-CTX – Grupo VitD ↓ significativo p<0.0001 – Grupo placebo ↓ no significativa p=0.092 NO diferencia entre grupos a los 9 meses: p=0.913 • P1NP – Grupo VitD ↓ significativo p=0.003 – Grupo placebo ↓ no significativa p=0.918 NO diferencia entre grupos a los 9 meses: p=0.254 Efectos adversos: Leves (quejas gastrointestinales y dolor epigástrico) y sin diferencias entre grupos – Grupo VitD: 2, – Grupo placebo: 3	Conclusión En mujeres posmenopáusicas con déficit de VitD, la suplementación aislada de 1000 UI de VitD3 durante 9 meses puede estar asociada una reducción en marcadores de recambio óseo. Conflicto interés Financiación por subvenciones Declaran ausencia de conflictos limitaciones no generalizable a población general	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Aloia et al. 2018 (74)	Diseño: ECA prospectivo, doble ciego controlado con placebo Objetivos: Analizar si el nivel de 25(OH)D en suero por encima de 75 nmol/L previene la pérdida de densidad ósea del fémur total vs placebo Localización y periodo de realización: EEUU Entre dic 2010 y junio 2016	Población: Mujeres afroamericanas sanas > 60 años [25(OH)D] sérico > 20 nmol/L y < 35 nmol/L Intervención: VitD3 Comparación: placebo Resultados analizados: Laboratorio: • [25(OH)D] • PTH • Fosfatasa alcalina Densidad ósea: (DMO) • en fémur total • en cadera • cuello femoral • radio • columna vertebral • total corporal Tiempo de seguimiento: 3 años (seguimiento a los 3 y 6 meses)	Nº participantes/grupo: Reclutadas 260 Total analizado: 258 • VitD: 128 • Placebo: 130 Completan análisis 36 meses: • VitD: 95 • Placebo: 89 Intervención grupo experimental: VitD 3 diaria ajustada para mantener 25(OH)D > de 75 nmol/L (2400, 3600 o 4800 UI) Intervención grupo control: placebo Método enmascaramiento: Registro NCT011533568 Asignación aleatoria en bloques de 4 mediante ordenador Análisis por intención de tratar Pérdidas post aleatorización: • VitD: 33 • Placebo: 41	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Edad media: 68.2 años IMC: 30 kg/m² No diferencias significativas en características basales entre los dos grupos Resultados Cumplimiento del 85 % 90 % grupo VitD presenta [25(OH)D] en suero > 75 nmol/L Dosis media 25(OH)D: 3490±1465 UI <u>Laboratorio</u> • PTH y fosfatasa alcalina ↓ en ambos grupos sin interacción entre ellos • Enlace cruzado de telopeptido c-terminal: se asoció en el grupo de VitD con el tiempo (p=0.04), no hay diferencias entre los dos grupos <u>DMO</u> Diferencia entre los dos brazos en pérdida de DMO no es estadísticamente significativa (p=0.08) No diferencias en ninguno de los puntos, lo que indica que cambios en DMO con el tiempo no son dependientes del suplemento de VitD. En todos los valores excepto dos (DMO columna y total corporal), hubo efecto negativo significativo (p<0.001). DMO columna y total corporal tuvo efecto positivo aumentando con el tiempo (p=0.001) independientemente del tratamiento. <u>Subgrupo sobrepeso</u> Disminución de DMO en fémur total es similar independientemente del grupo de tratamiento y del grupo de IMC Efectos adversos: No efectos adversos graves Leves: 24 hipercalcemia (9 placebo vs 15 VitD) No diferencias de eventos entre los grupos	Conclusión Mantener el [25(OH)] sérico por encima de 75 nmol/L no afecta a la pérdida ósea por envejecimiento en mujeres afroamericanas Conflicto interés Autores declaran ausencia de conflictos Declaran subvenciones y financiación del estudio limitaciones algunos reciben calcio y otros no (mantener dosis diaria de 1200 mg/día) No extrapolable a población general	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Trautvetter et al. 2014 (77)	Diseño: ECA paralelo doble ciego controlado con placebo Objetivos: Determinar el efecto del calcio o la VitD3 en el metabolismo óseo Localización y periodo de realización: Enero y abril 2011	Población: Población sana ♀ y ♂ de mediana edad (20-70 años) Intervención: Ca VitD3 Ca + VitD3 Comparación: placebo Resultados analizados: Ingesta nutrientes Tiempo de seguimiento: Análisis a las 2 semanas de placebo y a las 4 y 8 semanas de tratamiento	Nº participantes/grupo: 60 sujetos Hombres: 24 Mujeres: 36 Grupos: - Ca: 19 - VitD3: 20 - Ca + vit D3: 17 - Placebo: 56 Intervención grupo experimental: Suplemento incluido en pan de trigo durante 8 semanas: - Ca: 1 g/día - VitD3: 10 µg/día - Ca + vit D3 Intervención grupo control: Placebo pan de trigo durante 2 semanas todos los sujetos 56. Método enmascaramiento: Codificación de muestras Pérdidas post aleatorización: 4 abandonos	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Total 56 voluntarios: Edad: 42±12 años IMC: 25±4 kg/m² [25(OH)D]: No diferencias entre los tres grupos Resultados <u>Ingesta nutrientes</u> No diferencias entre los periodos de estudio (placebo y 4 y 8 semanas de intervención) y entre grupos de intervención Suplementos: ↑ niveles ingesta Ca fósforo y VitD aumenta significativamente - No varia niveles: magnesio, hierro <u>Minerales</u> <u>Calcio</u> [Ca] en plasma ↓ en todos los grupos intervención vs placebo (p≤ 0.05) - Excreción renal Ca: significativamente mayor en grupo Ca vs VitD (p≤0.05) - Excreción fecal Ca: significativamente ↑ en grupo intervención vs placebo - Excreción fecal Ca: significativamente ↓ en grupo VitD vs Ca y Ca + VitD (p≤0.05) Fósforo [fósforo] en plasma no cambios en todos los grupos de intervención - Excreción renal fósforo: significativamente ↑ en grupo VitD vs placebo (p≤0.05) - Excreción fecal fósforo: significativamente ↑ en grupo Ca y Ca + VitD vs placebo (p≤0.05) - Excreción fecal fósforo: significativamente ↓ en grupo VitD vs Ca y Ca + VitD (p≤0.05)	Conclusión La suplementación con VitD aumenta significativamente [25(OH)D]. la combinación de VitD y calcio influye en el efecto beneficioso creciente sobre la [25(OH)D]. tanto el calcio solo como la combinación con VitD no tiene efectos beneficiosos o daño sobre los marcadores del metabolismo óseo. Conflicto interés Declaran ausencia de conflictos Declaran financiación limitaciones	Riesgo de sesgo medio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				Magnesio [magnesio] en plasma y excreción fecal no cambios en todos los grupos intervención - Excreción renal magnesio: significativamente ↑ en grupo VitD a las 8 semanas vs 4 semanas o placebo ($p \leq 0.05$) Hierro [hierro] en plasma no cambios en todos los grupos intervención - Después de placebo y 4 semanas de intervención, grupo Ca + VitD, presenta [ferritina] significativamente mayor que grupo Ca ($p \leq 0.05$) [25(OH)D] [25(OH)D] en plasma ↑ significativamente en grupo VitD y grupo Ca + VitD vs placebo ($p \leq 0.05$) [25(OH)D] ↓ significativamente en grupo Ca vs placebo ($p \leq 0.05$) [25(OH)D] ↑ significativamente en grupo VitD y grupo Ca + VitD vs grupo Ca ($p \leq 0.05$) [1,25 (OH)₂D] [1,25(OH)₂D] ↓ significativamente en grupo Ca vs placebo ($p \leq 0.05$) [1,25(OH)₂D] ↑ significativamente en grupo Ca + VitD vs placebo ($p \leq 0.05$) PTH y calcitonina - No hay cambios <u>Marcadores óseos</u> No varían en ninguna de las tres intervenciones Efectos adversos:		

Anexo 5.2.2 Caídas y fracturas

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
Bolland et al. 2018 (70)	Diseño: RS, metanálisis y análisis secuenciales de ECA Objetivos: Estudiar el efecto de la suplementación de VitD sobre los resultados clínicos musculoesqueléticos de fracturas, caídas o densidad mineral ósea (DMO) Localización y periodo de realización: Búsqueda hasta diciembre 2015 RS y metanálisis y resto hasta febrero 2018	Población: Adultos > 18 años Intervención: VitD Comparación: No tratados, placebo o VitD en dosis bajas (<800 UI/día) Resultados analizados: Fracturas: - Totales - Cadera Caídas DMO Análisis se subgrupos por: Edad: < vs ≥ 65 años IMC: < vs ≥ 30 kg/m² [25(OH)D] basal: < vs ≥ 25 nmol/L < vs ≥ 50 nmol/L < vs ≥ 75 nmol/L [25(OH)D] alcanza: < vs ≥ 50 nmol/L < vs ≥ 75 nmol/L Dosis vit D: ≤ vs > 800 UI/día - Dosis intermitente vs diaria Ecas: - Riesgos sesgos bajo vs moderado alto - Duración: ≤ vs > 1 año - Tamaño: ≤ vs > 200 sujetos - Tratamiento solo vs Tratamiento conjunto - Ubicación: residencia vs domicilio	Tipo de estudios incluidos: ECA, ECA cuasialeatorios y abiertos (la mayoría realizados en mujeres > 65 años en residencias comunitarias, dosis >800 IU/día) Método evaluación calidad: Realización mediante pautas PRISMA Riesgo de sesgo mediante Manual Cochrane	Nº estudios incluidos: 81 ECA (n=53 537 sujetos) - Fracturas: n=42 - Caídas: n=37 - DMO: n=41 Mayoría: - ECA, VitD en monoterapia (48% de ECA) - Mujeres > 65 años de población general (77 %) - Dosis diaria > 800 UI/día (68 %) - Duración 1 año o menos (68 %) [25(OH)D]: 41/72 ECA, [25(OH)D] basal < 50 nmol/L 4/72 ECA, [25(OH)D] basal < 25 nmol/L Resultados: [25(OH)D]: 69/76 ECA, [25(OH)D] alcanzada ≥ 50 nmol/L 44/72 ECA, [25(OH)D] alcanzada ≥ 75 nmol/L <u>Sesgo</u> 10/42 bajo riesgo por fractura 19/37 bajo riesgo por caída 29/41 bajo riesgo por DMO <u>Fracturas total</u> - VitD vs control: n ECA=24, N°=39 485 [RR 1.01 (0.94-1.1)], (I²=13 %, p= 0.28), no diferencias - Alta dosis vs baja dosis: n ECA=4, N°=795 [RR 0.61 (0.36-1.06)], (I²=0 %, p= 0.66) no diferencias - Población seleccionada: n ECA=8, N°=4510 [RR 0.85 (0.61-1.17)], (I²=0 %, p= 0.74), I² entre subgrupos p= 0.12 - no diferencias - Todos los estudios: n ECA=36, N°=44 790 [RR 1 (0.93-1.07)], (I²=5 %, p= 0.39), - No diferencias p=0.99	Conclusiones: La suplementación con VitD no tiene efectos significativos en las fracturas, caídas o DMO. Es poco probable que ECA futuros cambien este hecho por tanto no es justificable el uso de suplementos de VitD para mantener o mejorar la salud musculoesquelética y las GPC deben recoger este dato. Comentarios: existe heterogeneidad entre los estudios, pero no hay evidencia de que los estudios con bajo riesgo de sesgo presenten distintos resultados. Resultados consistentes con RS de Avenell 2014 elaborada por la Cochrane donde comparten casi todos los estudios. Conflicto de interés: No declaran Financiación Se declara la financiación que no ha tenido nada que ver con el diseño, recopilación de datos, análisis e interpretación... Sesgo Bajo riesgo Aplicabilidad General (se incluyen pacientes con o sin déficit de vitamina D)	AMSTAR-2, alta

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				<u>Fractura de cadera</u> - VitD vs control: n ECA=17, N°=36 370 [RR 1.12 (0.98-1.28)], ($I^2=0$ %, $p=0.93$) - no diferencias - Alta dosis vs baja dosis: n ECA=2, N°=238 [RR 0.42 (0.12-1.47)], ($I^2=0$ %, $p=0.52$) - no diferencias - Población seleccionada: n ECA=1, N°=47 [RR 0.32 (0.01-7.48)], (I^2 no aplicable) I^2 entre subgrupos $p=0.23$ - no diferencias - Todos los estudios: n ECA=20, N°=36 655 [RR 1.11 (0.97-1.26)], ($I^2=0$ %, $p=0.88$) $p=0.13$, no diferencias <u>Caídas</u> - VitD vs control: n ECA=26, N°=26 485 [RR 0.97 (0.93-1.02)], ($I^2=38$ %, $p=0.03$) no diferencias - Alta dosis vs baja dosis: n ECA=4, N°=632 [RR 0.94 (0.60-1.49)], ($I^2=78$ %, $p<0.01$) no diferencias - Población seleccionada: n ECA=5, N°=1224 [RR 0.83 (0.56-1.21)], ($I^2=13$ %, $p=0.33$) no diferencias - Análisis de sensibilidad: n ECA=2, N°=5646 [RR 0.99 (0.88-1.11)], ($I^2=0$ %, $p=0.79$) I^2 entre subgrupos $p=0.86$ - no diferencias - Todos los estudios: n ECA=37, N°=34 144 [RR 0.97 (0.93-1.00)], ($I^2=41$ %, $p<0.01$) no diferencias, $p=0.21$		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				<u>DMO columna lumbar</u> • Duración 1 año: n ECA=30, – [0.25 (-0.04 a 0.54)], ($I^2=51$ %, $p<0.01$) • Duración 2 años: n ECA=8, – [0.16 (-0.17 a 0.50)], ($I^2=0$ %, $p=0.89$) • Duración ≥ 3 años: n ECA=2, – [0.02 (-0.42 a 0.47)], ($I^2=0$ %, $p=0.51$) I^2 entre subgrupos $p=0.70$ • Todos los estudios: n ECA=34, $N^{\circ}=5268$ – [0.25 (0.0 a 0.49)], ($I^2=44$ %, $p<0.01$) $p=0.05$ <u>DMO cadera total</u> • Duración 1 año: n ECA=24, – [0.26 (0.01-0.51)], ($I^2=60$ %, $p<0.01$) • Duración 2 años: n ECA=5, – [0.45 (0.15-0.74)], ($I^2=0$ %, $p=0.70$) • Duración ≥ 3 años: n ECA=4, – [0.27 (-0.09 a 0.62)], ($I^2=15$ %, $p=0.30$) I^2 entre subgrupos $p=0.60$ • Todos los estudios: n ECA=29, $N^{\circ}=4642$ – [0.34 (0.13-0.55)], ($I^2=57$ %, $p<0.01$) $p=0.002$, significativo <u>DMO cuello femoral</u> • Duración 1 año: n ECA=24, – [1.23 (0.54-1.91)], ($I^2=90$ %, $p<0.01$) • Duración 2 años: n ECA=7, – [0.63 (0.16-1.10)], ($I^2=45$ %, $p=0.09$) • Duración ≥ 3 años: n ECA=3, – [0.47 (-0.02 a 0.95)], ($I^2=0$ %, $p=0.65$) I^2 entre subgrupos $p=0.20$ • Todos los estudios: n ECA=28, n sujetos=4625 – [0.76 (0.42-1.09)], ($I^2=63$ %, $p<0.01$) $p<0.001$		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				<u>DMO antebrazo</u> - Duración 1 año: n ECA=9, – [-0.08 (-0.484 a 0.32)], ($I^2=0$ %, $p=0.45$) - Duración 2 años: n ECA=5, – [-0.49 (-1.05 a 0.07)], ($I^2=0$ %, $p=0.83$) - Duración ≥ 3 años: n ECA=2, – [-0.24 (-0.63 a 0.15)], ($I^2=0$ %, $p=0.89$) I^2 entre subgrupos $p=0.50$ - Todos los estudios: n ECA=11, $N^{\circ}=1340$ – [-0.16 (-0.46 a 0.13)], ($I^2=0$ %, $p=0.96$) $p=0.27$ <u>DMO para todo el cuerpo</u> - Duración 1 año: n ECA=15, – [0.16 (-0.18 a 0.50)], ($I^2=78$ %, $p<0.01$) - Duración 2 años: n ECA=4, – [0.08 (-0.15 a 0.31)], ($I^2=0$ %, $p=0.93$) - Duración ≥ 3 años: n ECA=1, – [-0.05 (-0.47 a 0.37)], (I^2, no aplicable) I^2 entre subgrupos $p=0.75$ - Todos los estudios: n ECA=16, n sujetos=2867 – [0.13 (-0.16 a 0.42)], ($I^2=76$ %, $p<0.01$) $p=0.38$ Análisis de subgrupos <u>Fracturas y caídas</u> <i>Total fracturas</i> No diferencias: – Edad ($p=0.34$), IMC ($p=0.66$), seguimiento ($p=0.52$), vivienda ($p=0.73$), riesgo de sesgo ($p=0.30$), dosis VitD ($p=0.29$), frecuencia dosis ($p=0.43$), Tratamiento concomitante ($p=0.07$), [25(OH)D] basal < 25 nmol/L ($p=0.74$), [25(OH)D] basal < 50 nmol/L ($p=0.52$), [25(OH)D] alcanzada < 50 nmol/L ($p=0.27$), [25(OH)D] alcanzada < 75 nmol/L ($p=0.42$). Diferencias significativas: – Tamaño del ECA ($p=0.002$) = ≤ 200, n=12 [0.50 (0.32-0.77)] = > 200, n=24 [1.02 (0.96-1.09)] <i>Fracturas de cadera y caídas</i> Ningún subgrupo muestra diferencias estadísticamente significativas		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				<u>DMO</u> • <i>Columna lumbar y antebrazo</i> Ningún subgrupo muestra diferencias estadísticamente significativas • <i>Cadera total</i> Diferencias significativas en: – IMC ($p=0.05$) = < 30 kg/m², n=20 [0.45 (0.14-0.76)] = ≥ 30 kg/m², n=8 [0.08 (-0.12-0.29)] – Tratamiento concomitante ($p=0.04$) = No, n=11 [0.74 (0.25-1.22)] = Si, n=8 [0.18 (-0.02-0.39)] – [25(OH)D] alcanzada ($p=0.03$) = <50 nmol/L, n=1 [2 (0.46-3.55)] = ≥50 nmol/L, n=28 [0.31 (0.10-0.51)] Resto de subgrupos no presentan diferencias • <i>Cabeza femoral</i> – Tamaño del ECA ($p=0.04$) = ≤200, n=17 [1.08 (0.49-1.67)] = >200, n=11 [0.39 (0.09-0.69)] – [25(OH)D] basal ($p=0.04$) = <75 nmol/L, n=1 [-0.66 (-1.99 a 0.67)] = ≥75 nmol/L, n=25 [0.77 (0.42-1.13)] Resto de subgrupos no presentan diferencias • <i>Total cuerpo</i> – Dosis VitD ($p=0.04$) = >800 UI/día, n=6 [0.59 (-0.14 a 1.32)] = ≤800 UI/día, n=6 [-0.36 (-0.89-0.17)] – [25(OH)D] basal ($p<0.01$) = <25 nmol/L, n=1 [-2.04 (-2.92 a -1.16)] = ≥25 nmol/L, n=13 [0.27 (-0.05-0.59)] – [25(OH)D] alcanzada ($p<0.01$) = <50 nmol/L, n=1 [-2.04 (-2.92 a -1.16)] = ≥50 nmol/L, n=15 [0.22 (-0.03 a 0.47)] Resto de subgrupos no presentan diferencias		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
Guirguis-Blake et al. 2018 (72)	Diseño: RS y metanálisis efectos aleatorios Objetivos: Actualizar la evidencia sobre efectividad y riesgos de las intervenciones para prevención de caídas, en población adulta ≥ 65 años Actualización RS publicada 2012 Localización y período de realización: Búsqueda enero 2010 a agosto 2016 y vigilancia de publicaciones hasta febrero 2018	Población: Población adulta que vive en la comunidad con edad ≥ 65 años Intervención: - Ejercicio - VitD - Multifactorial - Ejercicio - Medicamentos (por ejemplo, suplementos [vitamina D, calcio]) - Psicológica - Tecnología ambiental / de asistencia - Educación - Entorno social Nota: solo se reflejarán los resultados de VitD Comparación: Placebo o control mínimo Resultados analizados: Caídas Mortalidad (por todas las causas y relacionada con caídas) Morbilidad relacionada con caídas: como: - Lesiones por fracturas relacionadas con caídas - Discapacidad - Calidad de vida - Hospitalizaciones por lesiones relacionadas con caídas. - Visitas a urgencias por lesiones relacionadas con caídas - Institucionalizaciones	Tipo de estudios incluidos: ECA con el objetivo primario o secundario de reducir caídas o lesiones relacionadas con caídas Efectividad: - ECA, Riesgos: - ECA - RS - Estudios observacionales Método evaluación calidad: Dos revisores extraen los datos Análisis de sensibilidad	Nº estudios incluidos: 62 ECA (n = 35 058) 26 ECA para multifactorial (n=15 506), 21 ECA para ejercicio 7 ECA para VitD Resultados: <u>VitD, beneficios</u> Total 7 ECA (n=7531) heterogéneos [25(OH)D] media: 26.4-31.8 ng/ml. Un ECA australiano valores más bajos 4 ECA buena calidad y 3 calidad regular - Caídas, 5 ECA (n=3529). Resultados mixtos: 1 ECA de calcitriol, $\downarrow$ significativa en incidencia de caídas = [RR, 0.63 (0.47-0.84)], 1 ECA de 1-hidroxicoalciferol $\downarrow$ no significativa en incidencia de caídas = [RR, 0.87 (0.59-1.30)] - Dosis altas de colecalciferol (500 000 UI/ anual) $\uparrow$ de incidencia de caídas en el grupo de VitD a los 36 meses = [RR, 1.16 (1.03-1.31)], 2 ECA de colecalciferol (700 UI/día y 800 UI/día) no significativas: = RR, justo por encima de 1 (1.08 y 1.12). Los resultados agrupados no encuentran asociación significativa entre el suplemento de VitD y las caídas [0.97 (0.79-1.20)]; $p=0.002$, $I^2=75.8$ %). Población experimenta una caída, 6 (n=6519). Resultados mixtos: 1 ECA de calcitriol $\downarrow$ significativa de caídas = [RR 0.77 (0.61-0.98)], 1 ECA de 1-hidroxicoalciferol $\downarrow$ no significativa = [RR, 0.84 (0.58- 1.22)]. 2 ECA de colecalciferol (800 UI/día y 150 000 UI/3 meses) = RR cerca de 1 (1.01 y 1.08).	Conclusiones: Las intervenciones de suplementación con VitD tuvieron resultados mixto. Sin embargo, los resultados agrupados, no encuentran asociación entre los suplementos de VitD y las caídas. Hay que señalar que una dosis alta se asoció con tasas más altas de caídas Comentarios: Conflicto de interés: Los autores completan formulario de conflicto de interés Financiación Declaran financiación Recomendaciones GPC de la <i>US Task Force</i>, recomendaciones para adultos asintomáticos que viven en comunidad: La <i>US Task Force</i> no recomienda la administración de suplementos de VitD para prevenir las caídas en adultos que viven en la comunidad mayores de 65 años (recomendación grado D). Nota: recomendación D: El <i>US Task Force</i> recomienda contra el servicio. Existe una certeza moderada o alta de que el servicio no tiene un beneficio neto o que los daños son mayores que los beneficios. Desaliente el uso de este servicio.	AMSTAR-2, alta

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				1 ECA dosis altas de VitD (500 000 UI/anual) ↑ significativo de caídas [RR, 1.08 (1.03-1.14)] El análisis agrupado no muestra asociación con personas que experimentan una caída [RR, 0.97 (0.88 a 1.08)]; $p=0.027$, $I^2 = 60.3 \%$ - Daños/heridas 2 ECA (n=2460). Resultados mixtos: 1 ECA dosis altas de VitD (500 000 UI/anual) ↑ significativo en las caídas con daño en el grupo de VitD a 36 meses [RR, 1.15 (1.02-1.29)], 1 ECA dosis (800 UI/día) sin diferencia a los 24 meses [RR, 0.84 (0.45 a 1.57)]. - Mortalidad, 6 ECA (n=7084). No hay diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad [RR, 1.08 (0.83-1.40)]; $p=0.734$, $I^2 = 0.0 \%$ <u>Análisis de sensibilidad</u> Eliminar ECA de altas dosis no muestra asociación significativa entre VitD y caídas [RR, 0.91 (0.68-1.22)]; $p=0.006$, $I^2 = 75.9 \%$ Otro análisis incluyendo estudios eliminados de RS por incluir personas con niveles de [25(OH)D] insuficiente o con deficiencia no mostró asociación significativa entre VitD y caídas [RR, 0.88 (0.78-1.0)]; Efectos adversos <u>VitD, riesgos</u> Total 5 ECA (n = 3955) Como se ve en el apartado de efectividad, puede haber un ↑ en las caídas, las personas que experimentan una caída y las lesiones asociadas con la dosis anual más alta de vitamina D. No hay diferencia entre los grupos de intervención y control en otros daños atribuibles al tratamiento como: cálculos renales, diabetes, hipercalcemia, hipercalcemia...		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
Kahwati et al. 2018 (174)	Diseño: RS Objetivos: Actualizar la evidencia de los beneficios y daños de la suplementación de VitD sola o con Ca en la prevención primaria de fracturas en población adulta Actualización RS publicada 2013 Localización y periodo de realización: Búsqueda enero 2011 a marzo 2017 y vigilancia de publicaciones hasta febrero 2018	Población: Población adulta (> 50 años) que vive en comunidad sin trastornos conocidos del metabolismo óseo o déficit de VitD Exclusión: población institucionalizada o con déficit de VitD o con osteoporosis o fracturas previas Intervención: VitD (D2 o D3) Ca Vi D + Ca Comparación: Placebo Resultados analizados: <u>Beneficios:</u> Fractura (Fx) <u>Daños:</u> Mortalidad Cálculos renales Eventos cardiovasculares Cáncer	Tipo de estudios incluidos: Efectividad: - ECA, Riesgos: - ECA - Estudios observacionales Método evaluación calidad: Dos revisores extraen los datos Evaluación calidad evidencia de los estudios mediante método USPSTF adaptado de Cochrane Análisis de sensibilidad	Nº estudios incluidos: 11 ECA (n = 51 419) 8 ECA para beneficios 9 ECA para riesgos/daños Resultados: <u>Evidencia de beneficio de suplemento de VitD o Ca en prevención de fracturas</u> 8 ECA (n=47 672) - Dosis - VitD: 300, 400, o 700 UI/día, o 100 000 UI mes (+200 000 UI dosis inicial) o 4 meses - Ca: 1000, 1200 o 1600 mg/día o 500 o 1000 mg/día + VitD - Sexo: 1 ECA ♀ (vit D+Ca) n=36282 3 ECA ♀ (n=571) 4 ECA ♀+♂ (n=10 819) - Fx estudiadas: - Totales - Fx cadera - Fx vertebrales clínicas o morfométricas - Fx no vertebrales - Fx periféricas General - Todos los estudios, excepto uno, no encontraron diferencias significativas en la incidencia de Fx entre los grupos suplementados durante 3-7 años vs no suplementados: - Riesgo Absoluto (RA) desde -6.99 % a 7.26 % - Riesgo relativo (RR) desde 0.36 a 1.34 - Vit D vs placebo (4 ECA) - Fx totales :119 vit D vs 149 placebo [RA no ajustado -2.26 % (-4.53 a 0)] [RR no ajustada 0.80 (0.63-1)] [RR ajustado edad 0.78 (0.61-0.99)] - Fx cadera (3 ECA, n=5496), no diferencias en estimación asociada [RA agrupada -0.01 % (-0.80 a 0.78)] I²=0 % [RR agrupada 1.08 (0.79-1.48)] I²=0 %	Conclusiones: La suplementación de VitD sola o con Ca no se asocia con una menor incidencia de fracturas en adultos que viven en comunidad sin déficit de VitD, osteoporosis o fractura previa. La VitD + Ca se asoció con un aumento en la incidencia de cálculos renales Comentarios: Conflicto de interés: Los autores completan formulario de conflicto de interés Financiación Declaran financiación Recomendaciones GPC de la <i>US Task Force</i>, recomendaciones para adultos asintomáticos que viven en comunidad: 2. La evidencia actual es insuficiente para evaluar el equilibrio riesgo/beneficio de los suplementos con VitD y Ca, solos o combinados en la prevención de fracturas primarias en hombres asintomáticos y mujeres premenopáusicas (recomendación por consenso)	AMSTAR-2, Baja

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				- Ca vs placebo (2 ECA) - FX no vertebrales (1 ECA: 11 Ca vs 12 placebo) [RA -1.01 % (-8.58 a -6.56 %)] [RR 0.90 (0.41-1.96)] - Fx vertebrales morfométricas: no diferencias - Vit D + Ca vs placebo - Fx total: (1 ECA: 2102 Tratamiento vs 2158 placebo) [RA -0.35 % (-1.02 a -0.31)] [Hazard ratio (HR) 0.96 (0.91-1.02)] - Fx cadera (175 tratamiento vs 199 placebo) [RA -0.14 % (-0.34 a -0.07)] [HR 0.88 (0.72-1.08)] Efectos adversos <u>Evidencia de daños de suplemento de VitD o Ca en prevención de fracturas</u> 9 ECA (n=51 375) - Dosis: similar grupos beneficios - Sexo: 1 ECA ♀ (vit D+Ca) n=36282 1 ECA ♂ 3 ECA ♀+♂ - Efectos estudiados: - Mortalidad - Cálculos renales - ECV - Cáncer - Mortalidad (7 ECA) - VitD vs placebo: (4 ECA, n=10 559) sin asociación [RA -0.74 % (-1.80 a 0.32)], I2=19.6 % [RR agrupado 0.91 (0.82-1.01)] I2=0 % - Ca vs placebo: (1 ECA) sin asociación - VitD + Ca: (2 ECA) 1 ECA: 7 muertos Tratamiento vs 9 placebo [RA -0.19 % (-0.90 a 0.52)] [RR 0.77 (0.29-2.07)] 1 ECA: 744 muertos tratamiento vs 807 placebo [RA -0.36 % (-0.78 a 0.05)] - HR 0.91 (0.83-1.01)]	3. La <i>US Task Force</i> concluye que la evidencia actual es insuficiente para evaluar el equilibrio de los beneficios y los riesgos de la suplementación diaria con dosis > 400 UI de VitD y dosis > 1000 mg de Ca para la prevención primaria de fracturas en mujeres postmenopáusicas (recomendación por consenso) 4. La <i>US Task Force</i> recomienda la no suplementación diaria con 400 UI de VitD o menos y 1000 mg de Ca o menos para la prevención primaria de fracturas en mujeres postmenopáusicas que viven en comunidad Nota: Recomendación por consenso: El <i>US Task Force</i> concluye que la evidencia actual es insuficiente para evaluar el equilibrio de beneficios y daños del servicio. Faltan pruebas, de baja calidad o conflictivas, y no se puede determinar el equilibrio de beneficios y daños. Si se ofrece el servicio, los pacientes deben comprender la incertidumbre sobre el equilibrio de beneficios y daños	

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				• Cálculos renales (5 ECA) – Ca vs placebo (3ECA, n=1259), no asociación = [RA 0 % (-0.88 a 0.87)], = [RR agrupado 0.68 (0.14-3.36)] I2=0 % – VitD + Ca vs placebo: (3 ECA, n=39 213). ↑ incidencia significativamente = [RA agrupado 0.33 % (0.06 a 0.60)], = [RR agrupado 1.18 (1.04-1.35)] I2=0 % • Enfermedad cardiovascular (ECV) (5 ECA) – VitD vs placebo: (3 ECA) sin asociación. Infarto miocardio, (1 ECA. 28 tratamiento vs 31 placebo) = [RA -0.12 % (-0.71 a 0.47)] = [HR 0.90 (0.54-1.50)] - Ictus, trombosis venosa, insuficiencia cardíaca. No diferencias - Cardiopatía isquémica: (1 ECA, 224 Tratamiento vs 233 placebo) = [RA -0.72 % (-3.56 a 2.12)] = [RR ajustado edad 0.94 (0.77-1.15)] - Enfermedad cerebrovascular (105 Tratamiento vs 101 placebo) = [RA 0.27 % (-1.74 a 2.29)] = [RR ajustado edad 1.02 (0.77-1.36)] – Ca vs placebo (1 ECA), no eventos en grupo placebo vs 3 eventos grupo Tratamiento – VitD + Ca, (1 ECA, n=36282) • Infarto miocardio: 411 tratamientos vs 390 placebo – [RA 0.11 % (-0.20 a 0.41)] – [HR 1.03 (0.90-1.19)] • Ictus – [RA -0.09 % (-0.38 a 0.20)] – [HR 0.95 (0.82-1.10)] • Tromboembolismo venoso – [RA -0.16 % (-0.44 a 0.12)] – [HR 0.92 (0.79-1.07)] • Insuficiencia cardíaca – [RA -0.11 % (-0.40 a 0.18)] – [HR 0.95 (0.82-1.09)]		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				• Cáncer (4 ECA) – VitD vs placebo: (1 ECA, 188 cáncer Tratamiento vs 173 placebo) sin asociación • 1 ECA = [RA 1.08 % (1.50 a 3.66)] = [RR agrupado edad 1.09 (0.86-1.36)] I²=0 % • 1 ECA en población más joven: 2 Tratamiento vs 3 placebo = [RA -0.82 % (-4.63 a 2.99)] = [RR 0.68 (0.12-4.02)] I²=0 % – Ca vs placebo: (• 1 ECA 17 Ca vs 20 placebo, mujeres cáncer no cutáneo = [RA -3.12 % (-6.56 a 0.31)] = [RR 0.55 (0.29-1.03)] I²=0 % – VitD + Ca: (3 ECA, n=39 213) • Cáncer total: Estimaciones agrupadas no asociación significativa = [RA agrupada -1.48 % (-3.32 a 0.35)] I²=70.9 % = [RR agrupado 0.73 (0.49-1.10)] I²=75.8 % • Cáncer pecho, similar a cáncer total = [RR agrupado 0.82 (0.56-1.19)] I²=39.5 % • Cáncer de colon. Similar = [RR agrupado 1.07 (0.87-1.33)] I²=0 %		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Cangussu et al. 2016 (71)	Diseño: ECA doble ciego, controlado con placebo Objetivos: Evaluar el efecto de la suplementación aislada de VitD en la aparición de caídas y control del equilibrio postural en mujeres brasileñas postmenopáusicas < 65 años con antecedentes de caídas Localización y periodo de realización: Reclutamiento entre septiembre 2013 y diciembre 2014 Registro en Brazilian Clinical Trials Registry: RBR-222wfk	Población: Mujeres postmenopáusicas entre 50-65 año, antecedentes de caídas en los últimos 12 meses y DMO > -1.5 DP Intervención: VitD3 Comparación: Placebo Resultados analizados: Evaluación de: Tasa de caídas Equilibrio postural Tiempo de seguimiento: 9 meses	Nº participantes/grupo: Total 160, 80 por grupo Intervención grupo experimental: Colacalciferol (VitD3) 1000 UI/día en solución oral (5 gotas) Intervención grupo control: Placebo similar en características y sabor Método enmascaramiento: Aleatorización por ordenador en dos grupos Investigador y participantes eran ciegos al tratamiento Declaración CONSORT 2010 Determinación de tamaño muestral y análisis por intención de tratar, en 69 sujetos Pérdidas post aleatorización: Total 20 interrupciones, no diferencias entre los grupos, - VitD: 10 - interrumpen tratamiento 8 - se excluyen 2 - Placebo: 10 - interrumpen tratamiento 7 - se excluyen 3	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales No diferencias significativas entre los grupos. Edad media: p=0.654 - VitD: 58.8±6.6 años - Placebo: 59.3±6.7 años IMC: p=0.386 - VitD: 29.2±5.3 kg/m² - Placebo: 29.9±4.7 kg/m² Ingesta media Ca: p=0.723 - VitD: 750.4±314.9 mg/día - Placebo: 798.9±426.3 mg/día [25(OH)D]: p=0.086. ambos grupos insuficiencia - VitD: 15±7.5 ng/ml - Placebo: 16.9±6.7 ng/ml DMO: mayoría normal (> -1.0 DP) No diferencias entre la adherencia al tratamiento, media 92 % Resultados <u>[25(OH)D]</u> - VitD: ↑ significativo en un 45.38 % (p<0.001)) - Placebo: ↓ significativa en un 18.51 % (p=0.047) [25(OH)D] final: - VitD: 26.3 % insuficiencia y 0 % deficiencia - Placebo: 62 % insuficiencia y 21.3 % deficiencia Los demás parámetros como PTH, creatinina, fosfatasa alcalina y calcituria 24 h no mostraron diferencias significativas. <u>Equilibrio postural</u> Los tres ítems medidos presentan ↓ significativa en el grupo con suplemento de VitD. - Amplitud laterolateral. - VitD: p<0.001. Reducción (35.5 %) - Placebo: p=0.433 - Amplitud anteroposterior. - VitD: p<0.001. Reducción (37 %) - Placebo: p=0.833 - Oscilaciones del cuerpo - VitD: p<0.001. Reducción (60.2 %) - Placebo: p=0.765 <u>Caídas</u> Mayor riesgo en grupo placebo vs grupo VitD, tanto en nº caídas como en frecuencia y recurrencia - Nº Caídas: [1.95 (1.23-3.08)] p=0.0028 - Frecuencias caídas: [2.80 (1.43-5.50)] p=0.0027 Efectos adversos: Pocos, leves y sin diferencias entre grupos. Problemas gastrointestinales o dolor epigástrico - VitD: 2 - Placebo: 3	Conclusión Los suplementos de VitD aislados en mujeres postmenopáusicas brasileñas más jóvenes con antecedentes de caídas fueron un factor de protección contra la aparición de caídas y de caídas recurrentes, mejoraron el equilibrio postural con una reducción de oscilaciones corporales. Conflicto interés Declaran no tener Limitaciones La determinación de las caídas se establece a través de una entrevista final extrapolación de la población al tratarse de mujeres con y sin déficit de VitD reclutadas en un centro sanitario	Riesgo de sesgo bajo

Anexo 5.2.3 Cáncer

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
Bjelakovic et al. 2014 (56)	Diseño: Revisión sistemática con metanálisis de ECA Objetivos: Evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de los suplementos de vit D para la prevención del cáncer en adultos Localización y periodo de realización: Búsqueda hasta febrero 2012. Revisión Cochrane	Población: Adulta > 18 años: • Sanos o reclutados de población general • Con enfermedad específica en fase estable • Déficit de VitD Excluidos: • Osteoporosis • Embarazadas o lactantes • Personas con cáncer Intervención: Administración de VitD en cualquier dosis, duración y vía de administración. VitD en: • D3 (colecalfierol) • D2 (ergocalciferol) • forma activa: – 1α-hidroxivit D (alfacalcidol) – 1,25-dihidroxivit D (calcitriol) Comparación: Placebo idéntico o no intervención Resultados analizados: • Resultados primarios: • Incidencia del cáncer • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad por cáncer Resultados secundarios: • Eventos adversos • Calidad de vida • Economía de la salud	Tipo de estudios incluidos: ECA independientemente del cegamiento Método evaluación calidad: la calidad de los estudios se evaluó mediante un análisis del riesgo de sesgo (alto, incierto, bajo) de: • Secuencia de asignación • Ocultamiento de la asignación • Cegamiento • Datos incompletos • Selección de resultados • otros Aplicación de GRADE para tabla resumen Extracción de datos 2 autores Análisis de sensibilidad	Nº estudios incluidos: 6211 referencias—incluidos 18 ECAs informan de aparición de cáncer Nº participantes: 50 623, rango (70-36 282), mediana 313 Edad: media 69 años, rango (47-97 años) Sexo: ♀ 81 % participantes [25(OH)D]: – 9 ECA participantes con [25(OH)D] suficiente > 20 ng/ml – 7 ECA participantes con [25(OH)D] insuficiente < 20 ng/ml – 2 ECA no informan estado basal de [25(OH)D] • Sesgo – riesgo de sesgo bajo: 2 ECA – riesgo de sesgo poco claro: 16 Resultados de sesgo: – Gráfico de embudo: no sugiere sesgo – Correlación de rango ajustado: no evidencia sesgo – Prueba de asimetría: evidencia significativa de sesgo $p=0.007$ • Diseño: – 14 diseño paralelo – 4 diseño factorial 2x2 • Localización: – 8 Europa, – 5 América Norte, – 5 Oceanía • Financiación: – 16 farmacéuticas administraban VitD gratuitamente – 2 no financiados por la industria	Conclusiones: Actualmente no hay evidencia firme de que la suplementación con VitD disminuya o aumente la aparición de cáncer en mujeres mayores que viven en comunidad. La suplementación con VitD disminuyó la mortalidad por cáncer y por todas las causas, sin embargo, estas estimaciones corren el riesgo de sesgo por bajo número de participantes, riesgo de abandono. La VitD3 + Ca aumento el riesgo de nefrolitiasis. Limitaciones: El estudio del cáncer no está registrado como principal efecto a estudiar en los estudios incluidos. De lo s16 solo 3 lo presentan en los resultados secundarios. Conflicto de interés: Declaran ausencia de conflicto de interés Financiación	AMSTAR-2, Alta

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				- Intervención: - Colecalciferol (D3): 14 ECA (49 891 sujetos). Oral, dosis (300-3333 UI), media suplementación 6 años, media seguimiento 6.3 años (5 meses-6 años) - VitD3 sola: 7 - VitD3 + Ca: 6 - VitD3 vs vit D3+Ca: 1 - Ergocalciferol (D2): 1 ECA (302 mujeres). Oral, dosis 1000 UI +Ca durante 1 año. - Calcitriol: 3 ECA (430 sujetos). Oral. Dosis 0.5 µg o 2 µg. media suplementación 2.5 años, media seguimiento 4 años (2-5 años) - Calcitriol solo: 2 - Calcitriol+ Ca: 1 - Comparación: - Placebo: 17 ECA - No intervención: 1 ECA - Cointervenciones: 7 ECA utilizaron Calcio + VitD Resultados: <i>Incidencia de cáncer</i> <u>General</u> (18 ECA, 50 623 participantes): VitD no tuvo efecto significativo sobre el cáncer. Tenían cáncer: VitD 1927 vs placebo 1943 [RR 1 (0.94-1.06) p=0.88, I²=0 %] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre la mortalidad entre ECA aleatorizados individualmente vs aleatorios grupal no es significativa p=0.49 Análisis por riesgo de sesgo de los ECA: La VitD No afecta significativamente a la aparición del cáncer <u>Bajo riesgo</u> (2 ECA, 2991 sujetos): [RR 1.08 (0.89-1.31) I²=0 %, p=0.41] <u>Alto riesgo</u> (16 ECA, 47 632 sujetos): [RR 0.99 (0.93-1.05) I²=0 %, p=0.67] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre el cáncer entre bajo riesgo vs alto riesgo no es significativa p=0.36		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				Riesgo por financiación de industria La VitD no afecta significativamente a la aparición del cáncer <u>Sin riesgo de sesgo de la industria</u> (2 ECA, 2991 sujetos): [RR 1.08 (0.89-1.31) $I^2=0$ %, $p=0.41$] <u>Con riesgo de sesgo de la industria</u> (16 ECA, 47 632 sujetos): [RR 0.99 (0.93-1.05) $I^2=0$ %, $p=0.67$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre la aparición del cáncer entre ECA sin riesgo de sesgo de la industria vs ECA con riesgo de sesgo de la industria no es significativa $p=0.36$ Prevención primaria vs prevención secundaria La VitD no afecta significativamente a la aparición del cáncer • <u>primaria</u> (116 ECA, 50 334 sujetos): [RR 1.0 (0.94-1.06) $I^2=0$ %, $p=0.87$] • <u>secundaria</u> (2 ECA, 289 sujetos): [RR 1.33 (0.26-6.96) $I^2=0$ %, $p=0.73$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre la aparición del cáncer entre la prevención primaria vs secundaria no es significativa $p=0.73$ Según estado de [25(OH)D] basal La VitD no afecta significativamente a la aparición del cáncer • <u>[25(OH)D] basal insuficiente</u> (7 ECA, 44 668 sujetos): [RR 0.99 (0.93-1.05) $I^2=0$ %, $p=0.68$] • <u>[25(OH)D] basal adecuada</u> (9 ECA, 4544 sujetos): [RR 1.12 (0.94-1.34) $I^2=0$ %, $p=0.21$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre la aparición del cáncer entre ECA con sujetos con insuficiencia de [25(OH)D] vs ECA con participantes con [25(OH)D] adecuada no fue estadísticamente significativa, $p=0.19$.		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				Análisis de sensibilidad según falta de datos Falta de datos: grupo VitD 849/24 829 (3.4 %) vs control 791/24 615 (3.2 %). Escenario: “mejor-peor caso”: grupo VitD (no cáncer) vs grupo control (cáncer). VitD ↓ significativamente aparición de cáncer (17 ECA, 49 444 sujetos): [RR 0.41 (0.31-0.54) $I^2=82$ %, $p<0.00001$] “peor-mejor caso”: grupo VitD (cáncer) vs grupo control (no cáncer). VitD ↑ significativamente aparición cáncer (17 ECA, 49 444 sujetos): [RR 2.76 (1.97-3.86) $I^2=88$ %, $p<0.00001$] <u>Efecto según la forma de administrar VitD</u> <u>VitD3, colecalciferol</u> <u>Análisis general</u> (14 ECA, 79 891 participantes): La VitD no tiene efecto significativo sobre el cáncer [RR 1.0 (0.94-1.06) $I^2=0$ %, $p=0.88$] Análisis por riesgo de sesgo de los ECA: La VitD no tiene efecto significativo sobre el cáncer <u>Bajo riesgo</u> (2 ECA, 2991 sujetos): [RR 1.08 (0.89-1.31) $I^2=0$ %, $p=0.41$] <u>Alto riesgo</u> (12 ECA, 46 900 sujetos): [RR 0.99 (0.93-1.05) $I^2=0$ %, $p=0.67$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre el cáncer entre bajo riesgo de sesgo y alto riesgo de sesgo no es significativa $p=0.36$ VitD3 (colecalciferol) y Ca La VitD no tiene efecto significativo sobre el cáncer <u>VitD3 sola vs placebo</u> (8 ECA, 9200 sujetos): [RR 1.03 (0.90-1.17) $I^2=0$ %, $p=0.69$] <u>VitD + Ca vs placebo</u> (7 ECA, 40 670 sujetos): ↓ significativamente mortalidad [RR 0.97 (0.91-1.04) $I^2=0$ %, $p=0.36$]		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				Localización del cáncer La VitD no tiene efecto significativo sobre el cáncer de pulmón, mama, colorrectal o páncreas • <u>Cáncer pulmón</u> (5 ECA, 45 509 sujetos): [RR 0.86 (0.69-1.07) $I^2=0$ %, $p=0.17$] • <u>Cáncer de mama</u> (7 ECA, 43 669 sujetos): [RR 0.97 (0.86-1.09) $I^2=0$ %, $p=0.61$] • <u>Cáncer colorrectal</u> (5 ECA, 45 598 sujetos): [RR 1.11 (0.92-1.34) $I^2=0$ %, $p=0.26$] • <u>Cáncer de páncreas</u> (2 ECA, 36 405 sujetos): [RR 0.91 (0.57-1.46) $I^2=0$ %, $p=0.69$] La VitD3 tampoco tuvo efecto significativo en cáncer de próstata, útero, ovario, esófago o hígado, pero solo con un ECA en cada localización • <u>VitD2, ergocalciferol</u> – <u>Análisis general</u> (1 ECA, 302 participantes): no tuvo efecto significativo sobre el cáncer [RR 0.20 (0.02-1.69) $p=0.14$] • <u>Calcitriol (1,25-dihidroxitamina D)</u> – <u>Análisis general</u> (3 ECA, 430 participantes): no tuvo efecto significativo sobre el cáncer [RR 1.45 (0.52-4.06) $I^2=0$ %, $p=0.48$] Localización del cáncer La VitD no tiene efecto significativo sobre el cáncer de mama, útero o estómago, pero solo con un ECA en cada localización <u>Mortalidad por cualquier causa</u> Murieron: grupo VitD 1854/24 846 (7.5 %) vs control 2007/25 020 (8 %). • <u>Análisis general</u> (15 ECA, 49 866 participantes): ↓ significativo la mortalidad por todas las causas [RR 0.93 (0.88-0.98), $I^2=0$ %, $p=0.009$] • <u>Bajo riesgo sesgo</u> (1 ECA, 2686): no modifica mortalidad [RR 0.90 (0.77-1.07), $I^2=0$ %, $p=0.23$] • <u>Alto riesgo de sesgo</u> (14 ECA, 47 180): ↓ significativamente la mortalidad en grupo VitD [RR 0.93 (0.88-0.99), $I^2=0$ %, $p=0.02$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre la mortalidad entre bajo riesgo de sesgo y alto riesgo de sesgo no es significativa $p=0.75$		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				Análisis de sensibilidad según falta de datos Falta de datos: grupo VitD 797/24 400 (3.3 %) vs control 757/24 287 (3.1 %). Escenario: “mejor-peor caso”: grupo VitD (sobreviven) vs grupo control (muerte). VitD ↓ significativamente la mortalidad (14 ECA, 48 687 sujetos): [RR 0.43 (0.31-0.60) I²=89 %, p<0.00001] “peor-mejor caso”: grupo VitD (muerte) vs grupo control (sobrevive). VitD ↑ significativamente la mortalidad (14 ECA, 48 687 sujetos): [RR 2.03 (1.47-2.80) I²=89 %, p<0.00001] Mortalidad por cáncer - VitD3, puede ↓ mortalidad por cáncer [RR0.88 (0.78-0.98), I²=0 %, p=0.02]. Nota importante: de momento la evidencia no es firme ya que no se ha alcanzado el tamaño requerido (n=110 505 participantes) para el estudio del efecto. Efectos adversos Ninguna de las formas de VitD presento efectos adversos significativos. Datos sobre hipercalcemia: <u>Formas suplementarias D3 y D2</u>, (4 ECA, 5879 participantes): [RR 1.41 (0.64-3.09) I²= 0 %, p=0.39] <u>Forma activa calcitriol</u> (2 ECA 332 participantes): [RR 4.03 (0.56-29.22) I²= 53 %, p=0.17] Datos sobre nefrolitiasis: <u>VitD3 + Ca</u> (3 ECA, 42 753 participantes): ↑ significativo riesgo nefrolitiasis [RR 1.17 (1.03-1.34) I²= 0 %, p=0.02] <u>Forma activa calcitriol</u> (1 ECA 246 participantes): no efecto significativo [RR 0.33 (0.01-8.10) p=0.50] <u>Otros efectos adversos:</u> VitD no efectos significativos en: - Hipercalcemia (1 ECA, 98 sujetos): [RR 12.49 (0.72-215.84) p=0.08] - Insuficiencia renal (3 ECA, 5549 sujetos): [RR 0.65 (0.23-1.82) I²=4 %, p=0.41] - ECV (8 ECA, 4938 sujetos): [RR 0.95 (0.86-1.05) I²= 0 %, p=0.28] - Gastrointestinales (7 ECA, 1624 sujetos): [RR 1.19 (0.88-1.59) I²=3 %, p=0.26] - Psiquiátricos (3 ECA, 580 sujetos): [RR 1.44 (0.56-3.73) I²= 0 %, p=0.45] - Trastorno psiquiátrico (2 ECA, 332 sujetos): [RR 1.42 (0.46-4.38) I²=0 %, p=0.54] Calidad de vida y economía de la salud No se encontraron datos		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Manson et al. 2019 (58)	Diseño: Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo Diseño factorial de 2 x 2 Objetivos: Evaluar si la suplementación con VitD reduce el riesgo de cáncer o enfermedad cardiovascular (ECV) en la población general adulta (con o sin déficit VitD). Nota: En esta tabla solo se extraerán los datos para cáncer Localización y periodo de realización: Se realiza en EE.UU., entre noviembre 2011 y marzo 2014 NCT01169259	Población: Hombres $\geq$ 50 años o mujeres $\geq$ 55 años. Grupos equilibrados por sexos y con al menos 5000 participantes de raza negra Intervención: VitD Comparación: Placebo o nada Resultados analizados: Principal: • Cáncer invasivo de cualquier tipo • Secundario: • Incidentes de cáncer colorrectal • De mama • De próstata • Muerte por cáncer Tiempo de seguimiento: Seguimiento a los 6 y 1 año y posteriormente anualmente Media 5.3 años (3.8-6.1)	Nº participantes/grupo: 401 605 evaluadas 25 871 hombres y mujeres aleatorizados e incluidos en el 1er análisis Sin antecedentes de cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma) VitD: 12 927 • 6463: VitD + Omega 3 • 6464: VitD + placebo de Omega 3 Placebo: 12944 • 6470: placebo VitD + Omega 3 • 6474: placebo VitD + placebo Omega 3 Intervención grupo experimental: • VitD3 (Colecalciferol) en dosis 2000 UI/día • 1 g/día de Omega-3 marino • VitD3 + Omega -3 Intervención grupo control: placebo Método enmascaramiento: Aleatorización por ordenador mediante grupos de sexo, raza (mínimo 5000 raza negra), y edad en 5 años en bloques de 8 Pérdidas post aleatorización:	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales 51 % mujeres Edad media: 67.1 años 71 % raza blancos no hispanos, 20 % negros [25(OH)D]] media: 30.8 ± 10 ng/ml – 12 % < 20 ng/ml – 30 % entre 20-30 ng/ml No diferencias significativas entre los grupos en las características basales Tasa adherencia: 82 % en VitD y 80.3 % en placebo Resultados <u>[25(OH)D]</u> Subgrupo 1644 con análisis anual: – Grupo VitD: [25(OH)D] $\uparrow$ de 29.8 a 41.8 ng/ml – Placebo: cambio mínimo <u>Cáncer invasivo de cualquier tipo</u> Se registraron 1617 cáncer invasivo primario: – grupo VitD: 793 – placebo: 824 No diferencias: [RR 0.96 (0.88-1.06), $p=0.47$] No se registraron diferencias a nivel de: • Cáncer de mama: vit D 124 vs placebo 122 [RR 1.02 (0.79-1.31)] • Cáncer de próstata: vit D 192 vs placebo 219 [RR 0.88 (0.72-1.07)] • Cáncer colorrectal: vit D 51 vs placebo 47 [RR 1.09 (0.73-1.62)] <u>Muerte por cáncer</u> Total muertes por cáncer: 341 – grupo VitD: 154 – placebo: 187 No diferencias: [RR 0.83 (0.67-1.02)]	Conclusión La suplementación diaria con dosis altas de VitD durante 5 años entre adultos de EE.UU. inicialmente sanos no redujo la incidencia de cáncer y tampoco redujo la incidencia de muertes por cáncer totales. Conflicto interés Los autores declaran los conflictos de interés limitaciones puntos finales secundarios y análisis de subgrupos, cautela en la interpretación por no ajuste de datos. Análisis post hoc de la tasa de muerte por cáncer sugiere posibles beneficios con respecto a tasa total después de excluir datos del seguimiento temprano. Financiación Organismos públicos participa en diseño y realización Empresas facilitan fármacos no participan en ninguna fase Sesgo Bajo riesgo Aplicabilidad La mayoría de los sujetos no presentan déficit de vitamina D	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				Análisis de la incidencia acumulada de cáncer invasivo de cualquier tipo y la muerte por cáncer no difirió significativamente entre grupo VitD vs placebo. Excluyendo los dos primeros años de seguimiento, tampoco se registran diferencias significativas a nivel de incidencia, pero sí de muerte. • Incidencia: VitD 490 vs placebo 522 [RR 0.94 (0.83-1.06)] • Muerte: VitD 112 vs placebo 149 [RR 0.75 (0.59-0.96)] <u>Análisis de subgrupos</u> – Edad, sexo, raza, [25(OH)D] basal, randomización, no muestran diferencias significativas. – Edad < 66.7 vs ≥66.7 años: p=0.73 – Sexo ♀ vs ♂: p=0.38 – Raza: negros no hispanos vs blancos vs otros: p=0.21 – [25(OH)D] basal: <20 vs ≥ 20 ng/ml: p=0.99 – [25(OH)D] basal por categoría: <media 31 vs ≥ 31 ng/ml: p=0.57 – Uso VitD: si vs no: p=0.71 – Aleatorización: placebo vs grupo activo: p=0.56 Solo el IMC puede haber modificado el efecto de la VitD en el cáncer: IMC: <25 vs 25-30 vs ≥ 30: p=0.002 IMC por categorías: <media 27.1 vs ≥ 27.1: p=0.026 Efectos adversos: No diferencias significativas entre los grupos de incidencias de: hipercalcemia, cálculos renales o síntomas gastrointestinales		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Lappe et al. 2017 (57)	Diseño: ECA, doble ciego con placebo Objetivos: Evaluar el efecto de la suplementación con VitD y Ca en el riesgo de cáncer de cualquier tipo en mujeres mayores sanas. Localización y periodo de realización: EE.UU. Reclutamiento junio 2009 - agosto 2011	Población: Mujeres postmenopáusicas > 55 años que viven en el rural en comunidad Intervención: VitD +Ca Comparación: placebo Resultados analizados: Primario: • Diagnóstico cáncer (excepto piel no melanoma) Secundarios: • Hipertensión • ECV • Osteoartritis • Adenomas de colón • Diabetes • Infecciones tracto respiratorio superior • Caídas Tiempo de seguimiento: 4 años	Nº participantes/grupo: Total aleatorizados 2303 • Grupo VitD + Ca: 1156 • Grupo placebo 1147 Intervención grupo experimental: Colecalcifereol 2000 UI/día + carbonato cálcico 500 mg/3 veces días Intervención grupo control: Placebos idénticos Método enmascaramiento: Asignación al azar computarizada en bloques de tamaño 8 Solo el estadístico y un asistente de investigación fueron no cegados al grupo Cálculo de tamaño de muestra, 1000 participantes por grupo Análisis por intención de tratar Análisis post hoc, del diagnóstico de cáncer durante los años 2 y 4 del seguimiento	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales 2064/2303 completaron seguimiento 4 años Sin diferencias significativas entre los grupos a nivel de edad (media 65.2 años), raza (mayoría blancos no hispanos), etnia, IMC, concentración de Ca y VitD (media, dieta, hábito de fumar o terapia con estrógenos) <u>Adherencia al tratamiento:</u> • Suplemento VitD3: [DM -1.17 (-3.88 a 1.55)] – Grupo VitD + Ca: 75.4 % – Grupo placebo: 76.6 % • Suplemento de Ca: [DM -1.7 (-4.51 a 1.10)] – Grupo VitD + Ca: 57.7 % – Grupo placebo: 59.4 % Resultados <u>Nivel sérico de [25(OH)D]</u> Media de visitas (2-9 meses) Diferencia de medias entre grupo VitD + Ca vs placebo: – [12 (11.1-12.9) p<0.001] <u>Consumo de VitD y Ca:</u> Diferencia de medias entre grupo VitD + Ca vs placebo • Suplementación VitD3 – [-128.1 (-209.5 a 46.6) p=0.002] • Suplementación Ca – [-12 (-46 a 22) p=0.49] – Dieta ingesta VitD3 – [0.4 (-7.4 a 8.1) p=0.93] • Dieta ingesta Ca – [8.1 (-17.6 a -33.7) p=0.54]	Conclusión Entre las mujeres mayores postmenopáusicas sanas con un nivel de referencia promedia de 25(OH)D] en suero de 32.8 ng/ml, la suplementación con VitD3 y Ca en comparación con placebo no produjo un riesgo significativamente menor de cáncer de todo tipo a los 4 años. Son necesarios más estudios. Conflicto interés limitaciones Problemas de aplicabilidad Únicamente mujeres La mayoría no presentaban déficit de Vitamina D Se permitió el uso de suplementos de vitamina D fuera del estudio, aunque limitándolos a 800 IU día	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
			Pérdidas post aleatorización: Total 16 participantes murieron durante el seguimiento: - Grupo VitD + Ca: 7 - Grupo placebo: 9 Suspendieron el tratamiento Total 304 sujetos suspendieron VitD - Grupo VitD + Ca: 12.4 % - Grupo placebo: 14 % Total 474 sujetos suspendieron Ca - Grupo VitD + Ca: 20.3 % - Grupo placebo: 20.8 %	<u>Análisis por intención de tratar</u> - Diagnóstico de cáncer: total 109: 45/1156 grupo VitD y 64/1147 grupo placebo. 1.69 (-0.06 a 3.46) p=0.06] Eliminados pacientes sin seguimiento: 54 grupo VitD y 52 grupo placebo: Incidencia durante 4 años: - grupo VitD: [0.042 (0.032-0.056) p=0.06] - grupo placebo: [0.060 (0.048-0.076) p=0.06] 4/109 cánceres diagnosticados desarrollan 2º tumor: - grupo VitD: 2 (mama y colon) - grupo placebo: 2 (linfomas) - Carcinoma de mama: Total participantes: grupo VitD + Ca 19 vs grupo placebo 24 [0.005 (-0.007 a 0.016)] Eliminados participantes sin seguimiento: p=435 Incidencia cáncer mama durante 4 años: - grupo VitD: [0.018 (0.011-0.028)] - grupo placebo: [0.023 (0.015-0.034)] <u>Análisis por subgrupos</u> Exclusión de participantes sin seguimiento: - Edad: asociada significativamente con incidencia de cáncer [HR 1.05 (1.02-1.08)] - Edad y VitD + Ca: [HR 0.70 (0.48-1.02)] - Uso tratamiento antagonista y agonista de estrógeno: [HR 0.70 (0.47-1.02)]		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>Análisis post hoc</u> Se excluyeron participantes que murieron, se retiraron, desarrollaron cáncer en los primeros 12 meses. Excluidos: – Grupo VitD + Ca: 84 – Grupo placebo: 78 • Desarrollo de cáncer durante los años 2 al 4. P=0.046 – Grupo VitD + Ca: 34 – Grupo placebo: 52 [D proporción 1.7 (0.1-3.4)] • [25(OH)D] Concentración VitD alcanzada está asociada significativamente de forma inversa con incidencia de cáncer p=0.03 [25(OH)D] entre 30-55 ng/mL [HR 0.65 (0.44-0.97)] Efectos adversos: No eventos adversos graves relacionados con los suplementos. 26 sujetos informaron cálculos renales: – Grupo VitD + Ca: 16 – Grupo placebo: 10 [D proporción 0.005 (-0.004 a 0.015)] 8 sujetos valor de Ca sérico por encima de lo normal – Grupo VitD + Ca: 6 – Grupo placebo: 2 [D proporción 0.003 (-0.002 a 0.010)]		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Baron et al. 2015 (55)	Diseño: ECA multicéntrico (11), doble ciego, controlado con placebo Objetivos: Investigar el posible potencial quimiopreventivo de la suplementación con VitD, Ca o ambos para la prevención de nuevos adenomas colorrectales en personas con antecedentes recientes de adenomas. Localización y periodo de realización: EE.UU. Inscripción entre julio 2004 y julio 2008 Finalización 31 agosto 2013	Población: Personas entre 45-75 años a los que se les extirpa al menos un adenoma colorrectal en los últimos 120 días Con buena salud general y sin antecedentes familiares Intervención: VitD Ca Comparación: placebo Resultados analizados: Adenomas diagnosticados Tiempo de seguimiento: 3 y 5 años	Nº participantes/grupo: 19 083 participantes elegibles, aleatorizados 2259 Aleatorización factorial completa 4 grupos - Placebo: 415 - Ca solo: 419 - VitD3 sola: 420 - VitD + Ca: 421 Aleatorización en 2 grupos Ca + placebo: 295 Ca + VitD: 289 Ajuste estacionalmente de niveles de [25(OH)D]. Intervención grupo experimental: Grupo VitD3 sola: 1000 UI Grupo Ca solo: 1200 mg Grupo VitD +Ca: Grupo Ca + VitD Intervención grupo control: Grupo Placebo Grupo Ca plus+ placebo Método enmascaramiento: Diseño factorial en 4 bloques Las mujeres no cegadas, se ofrecía entrar al azar o elegir grupo entre Ca o VitD + Ca o placebo Patólogo cegado examina resultados Protocolo de estudio: NEJM.org Análisis post hoc entre participantes no asignados al azar a tomar VitD Análisis por subgrupos Pérdidas post aleatorización: 104 participantes abandonaron o se perdieron	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Total participantes 2088 en el análisis Edad: entre las medias 56.7±6 y 58.7±7 Sexo: mayoría hombres IMC: 35 % obesos Adenomas: 11 % ≥ 3 adenomas 18 % = 1 o más adenomas avanzados No diferencias entre los grupos en las características generales., Tampoco en fumadores, consumo de alcohol, etc. Resultados Adherencia: 1er año: 1974, 87.4 % tomaron más del 80 % del tratamiento Último año: 1663, 73.6 % <u>Incidencia adenomas</u> 3131 lesiones en 1301 participantes 119 lesiones sin diagnóstico por distintas causas, solo 2059 participantes analizados y se diagnosticaron adenomas en 880 participantes. <u>Suplementación</u> Ninguna de las intervenciones del estudio tuvo efecto significativo sobre el riesgo de adenoma: - VitD vs no VitD: [RR 0.99 (0.89-1.09)] - Ca vs no Ca: [RR 0.95 (0.85-1.06)] - Ca + VitD vs Ca: [RR 1.01 (0.88-1.15)] - Ca +Vita D vs nada: [RR 0.93 (0.80-1.08)] Tampoco diferencias significativas en los adenomas avanzados: - VitD vs no VitD: [RR 0.99 (0.75-1.29)] - Ca vs no Ca: [RR 1.02 (0.76-1.38)] - Ca + VitD vs Ca: [RR 0.89 (0.63-1.26)] - Ca + VitD vs nada: [RR 0.99 (0.63-1.56)]	Conclusión La suplementación con 1000 UI de VitD3, 1200 mg de Ca o ambos no afectó significativamente al riesgo de adenomas colorrectales durante un periodo de 3 a 5 años. Conflicto interés Declaran financiación del instituto de salud y en el suplemento por Pfizer Los autores no declaran lo posibles conflictos de interés limitaciones No aplicable a la población general Pacientes con y sin déficit	Riesgo de sesgo alto

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>Análisis de subgrupo</u> Solo el IMC parecía modificar los efectos del Ca sobre el riesgo de adenoma, ↑ IMC mayor respuesta con Ca, Grupo VitD y grupo Ca: • [25(OH)D]basal (≤ 23.16 ng/ml vs > 23.16 ng/ml). – vit D p=0.26 vs Ca p=0.20 • [Ca]basal (≤ 597 mg/día vs > 597 mg/día). – vit D p=0.28 vs Ca p=0.55 • Sexo (σ vs φ). – vit D p=0.87 vs Ca p=0.46 • IMC (< 25 vs $25-29.9$ vs ≥ 30). – vit D p=0.39 vs Ca p=0.02 • Dosis (< 400 UI/día de VitD o mg/día de Ca vs ≥ 400 UI/día de VitD o mg/día de Ca) – vit D p=0.29 vs Ca p=0.93 • Fumar (nunca o ex vs actual) – Vit D p=0.64 vs Ca p=0.34 • Consumo de alcohol (nada vs 0.1-1 día vs > 1 día) – Vit D p=0.54 vs Ca p=0.24 • Uso de aspirina o AINES (< 4 día/semana vs ≥ 4 días/semana) – Vit D p=0.52 vs Ca p=0.69 • Seguimineto (3 vs 5 años) – Vit D p=0.28 vs Ca p=0.47		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>Análisis de sensibilidad</u> Los datos que faltan no distorsionan los análisis primarios <u>Estudio observacional:</u> No diferencias de riesgo de adenoma entre participantes que no recibe VitD y su nivel basal de [25(OH)D] o la ingesta basal de Ca y los participantes que no reciben Ca Tampoco asociación con adenomas avanzados y el nivel sérico de VitD y la ingesta de Ca. Efectos adversos: Solo presentaban efecto significativo la toma de Ca y el menor número de infartos de miocardio (p=0.03) e hipercalcemia (p= 0.01). Resto no efectos significativos. • Muertes: VitD p=0.56 vs Ca p=0.85 • Infarto miocardio: VitD p=0.80 vs Ca p=0.03 • Revascularización: VitD p=0.84 vs Ca p=0.38 • Ictus: Vit D p=0.28 vs Ca p=0.51 • Ataque isquémico transitorio: VitD p=0.62 vs Ca p=0.12 • Cáncer: – Cualquier: VitD p=0.17 vs Ca p=0.98 – Colorrectal: VitD p=1 vs Ca p=0.50 • Urolitiasis: VitD p=0.18 vs Ca p=0.40 • Hipercreatinemia: VitD p=0.35 vs Ca p=0.06 • Hipercalcemia: VitD p=0.67 vs Ca p=0.01 • Hipercalcemia después de corregir albumina: VitD p=1 vs Ca p=0.50 • Fracturas: VitD p=0.39 vs Ca p=0.47		

Anexo 5.2.4 Cardiovascular

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
Shu et al. 2018 (66)	Diseño: RS y metanálisis de ECAS, Objetivos: Evaluar si la suplementación con VitD podría afectar a los parámetros de la PA (presión arterial) en sujetos con deficiencia de VitD Localización y periodo de realización: China Búsqueda hasta enero 2018	Población: población > 18 años con déficit de VitD ([25(OH)D] < 30 ng/ml (50nmol/L) y valores de PA Intervención: Suplemento de VitD Comparación: Placebo o no suplementación Resultados analizados: PA sistólica PA diastólica, PA central. Velocidad de pulso y presión del pulso periférica	Tipo de estudios incluidos: ECA Método evaluación calidad: Escala Jadad	Nº estudios incluidos: 7 estudios incluidos 4 realizados en Europa (3 en Dinamarca), dos en Asia y 1 Oceanía Total pacientes 560 participantes, Incluyen hombres y mujeres Suplemento VitD3 distintas dosis y régimen (semanal, diario) Distinto tiempo de intervención 8-20 semanas Distintas formas de medir la PA Resultados: Grupo recibe VitD aumenta niveles de forma significativa vs grupo placebo No todos los participantes de ambos grupos corrigen la deficiencia de VitD, mayor nº de correcciones en grupo VitD vs placebo <u>Efecto sobre la PA</u> (medida: diferencia de medias ponderadas) <u>PA</u> PA sistólica: 0.54 mmHg [-5.18 a 6.26] I²=87.6 % PA diastólica: -1.65 mmHg [-3.05 a -0.25] I²=30.3 % <u>24 horas</u> PA sistólica: 0.92 mmHg [-0.72 a 2.56] PA diastólica: 0.63 mmHg [-1.43 a 2.69] <u>Central</u> PA sistólica: -3.1 mmHg [-7.33 a 1.13] PA diastólica: -1.27 mmHg [-3.94 a 1.41] <u>PA media:</u> -1.98 mmHg [-7.55 a 3.59] <u>Velocidad pulso:</u> -0.29 m/s [-0.87 a 0.28] <u>Presión pulso periférico:</u> 1.11 [-4.23 a 6.44] Análisis de subgrupos Disminución significativa en PA sistólica periférica y PA diastólica en Asia con 8 semanas de intervención y más de 5000 UI diarias de VitD	Conclusiones: Pacientes con deficiencia de VitD la suplementación suficiente de la VitD puede reducir la PA periférica en pacientes asiáticos. Sin embargo, parece que PA central no se ve afectada por suplemento de VitD Comentarios: Según los autores la calidad de ECAs es alta en la escala de Jadad, Con estos datos, los resultados para población de nuestro entorno, la suplementación con VitD no mostraría cambios en la PA. Algunos de los estudios no informan claramente de los parámetros y las medidas de PA Según los autores las limitaciones son el bajo nº de participantes, pocos estudios y poco poder estadístico Conflicto de interés: Declaran no existencia Financiación No se comenta	AMSTAR-2, Críticamente baja,

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
Wu et al. 2017 (68)	Diseño: Metanálisis de ECAS Objetivos: Realizar una RS de ECAs para evaluar el efecto de la suplementación de VitD + Ca en la PA en sujetos sanos o pacientes con PA alta Localización y periodo de realización: Sin fecha de inicio hasta diciembre 2015 China	Población: Sujetos sanos con o sin diagnóstico de hipertensión Mayores 18 años Intervención: Suplemento de VitD + Ca (dosis diaria entre 600-200 mg de Ca + 125-7134 UI) Comparación: No suplementación Resultados analizados: Cambios en PAS y PAD	Tipo de estudios incluidos: ECA Método evaluación calidad: RS según normas Cochrane Se clasificaron la calidad de los estudios por el riesgo de sesgo (alto, bajo y poco claro) Pruebas de Begg and Egger para evaluar el sesgo de publicación Se realizó análisis de sensibilidad para estimar la posible fuente y efecto del sesgo Síntesis de datos Diferencias de medias ponderadas (DMP) con IC 95 %, para datos continuos Efectos aleatorios para agrupar datos Heterogeneidad medida por I ² Subgrupos de análisis según: etnia, genero, edad, estado salud basal, estado hipertensión basal, estado Ca y VitD basal, dosis de intervención de Ca y VitD, presencia de co-intervenciones, duración del estudio	Nº estudios incluidos y características: 8 estudios incluidos - Publicados entre 1990-2015 6 realizados en caucásicos y 2 en asiáticos 2 solo incluyen mujeres, 2 hombres y 4 ambos - Edad entre 20-62 años - Incluidos un total de 36 806 participantes (rango 43-36 282) Estado salud: 1 estudio en sujetos con adenoma colorrectal 1 estudio en pacientes con riesgo de diabetes tipo 2 1 estudio en pacientes con diabetes tipo 2 5 estudios en población sana - PAS basal media 140 mmHg y PAD < 90 mmHg Niveles de Ca y Na y suplementación: 3 estudios incluyeron sujetos con déficit de CA o VitD (2 VitD y 1 Ca) 2 estudios no permiten suplementación personal 1 estudio permite la suplementación personal - Resto no informan Seguimiento: entre 2-84 meses - No diferencias en suplementación entre grupo de intervención y grupo control - D3 (colecalfiferol) usada en 7 estudios, el otro no lo indica - Dosis diaria de suplemento: entre 600-2000 mg de Ca y 125-7134 UI de VitD	Conclusiones: La suplementación con Ca + VitD no produce un efecto significativo sobre la PA. Estudios de pequeño tamaño y alta heterogeneidad, es necesaria más investigación. Distintos resultados en distintas etnias, genero, estado salud y suplementación con Ca + VitD Comentarios: Gran número de participantes 36 282. Gran heterogeneidad Estudios con distinta dosis de suplementación, procedentes de distintas localizaciones Aplicabilidad Incluye estudios que abordan sujetos con diversas patologías Conflicto de interés: Los autores declararon no conflicto Financiación	AMSTAR-2, Baja

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				Evaluación de la calidad y sesgo Solo dos estudios se valoraron de alta calidad Todos indicaban aleatorización, pero 3 no indicaban como Describen el sistema de cegamiento y enmascaramiento Todos describen causas de abandono: desde 3.2-18.9 % Resultados: <u>PAS:</u> la suplementación con Ca + VitD aumenta la PAS pero no de forma significativa. [DMP 0.61 mmHg (-0.95-2.16)], $I^2=94.4\%$, $p = 0.445$ La exclusión de estudios no modifica la significación con un rango de PAS entre [-0.10 mmHg (-2.61-2.40)] y [1.27 mmHg (-0.28-2.82)]. <u>PAD:</u> la suplementación con Ca + VitD no presenta diferencias significativas DMP [-0.22 mmHg (-0.89-0.46)] $I^2=82.2\%$, $p = 0.528$ La exclusión de estudios no modifica la significación con un rango de PAD entre [-0.79 mmHg (-2.09-0.52)] y [0.31 mmHg (-0.18-0.81)]. <u>Análisis por subgrupos</u> Disminuye la heterogeneidad en algunos grupos. Sexo, el suplemento Ca + VitD aumenta significativamente la PAS en hombres [1.49 mmHg (1.03-1.95)] $p<0.001$ (efecto adverso)		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA																		
Golzarand et al. 2016 (62)	Diseño: Metanálisis de ECAS Objetivos: Actualizar la evidencia sobre el efecto de la suplementación con VitD3 en la presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD), mediante revisión de ECAs Localización y periodo de realización: búsqueda hasta abril 2015 Autores distintas localizaciones (Irán, Reino Unido, China)	Población: Adultos (> 18 años) sin información sobre déficit de VitD Intervención: Suplemento de VitD3 oral (colecalfierol), independiente de: dosis y duración Suplemento de VitD3 + Ca Comparación: Placebo Resultados analizados: PAS y PAD antes y después del tratamiento	Tipo de estudios incluidos: ECA controlados con grupo placebo Método evaluación calidad: Escala Jadad, basada en aleatorización, cegamiento y abandono. Considerando baja calidad < 3 puntos, el resto alta calidad	Nº estudios incluidos: 700 referencias, incluidos 30 estudios, con 4744 sujetos Características generales <table><tr><td></td><td>Intervención</td><td>Control</td></tr><tr><td>Edad media (años)</td><td>54.5±12.9</td><td>54.8±13.1</td></tr><tr><td>PAS media (mmHg)</td><td>130±11.7</td><td>129.7±10.4</td></tr><tr><td>PAD media (mmHg)</td><td>78.1±4.6</td><td>78±4.1</td></tr><tr><td>Seguimiento medio (meses)</td><td colspan="2">5.6±4</td></tr><tr><td>Dosis</td><td colspan="2">Entre 200 y 12 000 UI/día</td></tr></table> Solo 1 estudio de baja calidad 16 estudios informan de datos al inicio y final, resto se calcularon Heterogeneidad entre estudios: - PAS: I²=92.1 %, p< 0.001 - PAD: I²=87 %, p< 0.001 Resultados: De forma general no hubo reducción significativa en PAS y PAD después de la intervención: - PAS: -0.68 mmHg (-2.19 a 0.84) p= 0.38 - PAD: -0.57 mmHg (-1.36 a 0.22) p= 0.15 Subgrupos <u>Vitamina D y PAS</u> Sexo: Por separado, no: σ p=0.05 y ♀ p=0.99 Estudios mistos si: p>0.001] <i>Edad</i> ≥ 50 años: si p<0.001 y < 50, no p=0.16 <i>Dosis</i> ≤ 800 UI/d: no, p=0.51 y >800 UI/d: si p<0.001 <i>Duración</i> ≤ 6meses: si p<0.001 y >6 meses: no p=0.12 <i>Tipo suplemento</i> Con Ca y sin Ca: si, p<0.001 <i>Régimen de tratamiento</i> Diario: si p<0.001 e intermitente: no p=0.44		Intervención	Control	Edad media (años)	54.5±12.9	54.8±13.1	PAS media (mmHg)	130±11.7	129.7±10.4	PAD media (mmHg)	78.1±4.6	78±4.1	Seguimiento medio (meses)	5.6±4		Dosis	Entre 200 y 12 000 UI/día		Conclusiones: Los resultados no muestran una reducción significativa en la PAS o PAD. Sin embargo, los resultados son variables: La presión se reduce significativamente en ensayos con un seguimiento < 6 meses (> 50 años con suplementación > 800 UI). También se encontró que tenía un efecto hipotensor en el subgrupo de sujetos sanos y sujetos con hipertensión. Por el contrario, la PAS y PAD aumenta significativamente en sujetos con sobrepeso u obesos y cuando se les proporciona junto a Ca Comentarios: Aunque solo puntúan un estudio de baja calidad, los autores describen que: 15 estudios no explican proceso de asignación al azar 11 no describen el cegamiento - Mayoría de estudios no explica los abandonos Conflicto de interés: Los autores declaran no conflicto Financiación Se declara no financiación externa	AMSTAR-2, Baja
	Intervención	Control																						
Edad media (años)	54.5±12.9	54.8±13.1																						
PAS media (mmHg)	130±11.7	129.7±10.4																						
PAD media (mmHg)	78.1±4.6	78±4.1																						
Seguimiento medio (meses)	5.6±4																							
Dosis	Entre 200 y 12 000 UI/día																							

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				<i>Estado de salud</i> Salud, hipertensión y sobrepeso y obesidad: si $p < 0.001$ y no diabetes tipo 2 ($p = 0.56$), eventos cardiovasculares ($p = 0.80$), adenoma colorrectal ($p = 0.46$), síndrome ovario poliquístico ($p = 0.47$) y SIDA ($p = 0.78$). <u>Vitamina D y PAD</u> Sexo: Por separado, no: ♂ $p = 0.55$ y ♀ $p = 0.88$ Estudios mixtos si: $p < 0.001$ <i>Edad</i> ≥ 50 años y <50: si $p < 0.001$ <i>Dosis</i> ≤ 800 UI/d: no, $p = 0.90$ y >800 UI/d: $p < 0.001$ <i>Duración</i> ≤ 6 meses: si $p < 0.001$ y >6 meses: no $p = 0.78$ <i>Tipo suplemento</i> Con Ca y sin Ca: si, $p < 0.001$ <i>Régimen de tratamiento</i> Diario: si $p < 0.001$ e intermitente: no $p = 0.87$ <i>Estado de salud</i> Salud, hipertensión y sobrepeso y obesidad: si $p < 0.001$ y no diabetes tipo 2 ($p = 0.67$), eventos cardiovasculares ($p = 0.66$), adenoma colorrectal ($p = 0.26$), síndrome ovario poliquístico ($p = 0.06$) y SIDA ($p = 0.51$). Metanálisis No existe relación entre los cambios de PAS y PAS basal ($p = 0.07$), edad ($p = 0.48$), dosis ($p = 0.79$), duración ($p = 0.84$). Tampoco existe relación en PAD y PAD basal ($p = 0.10$), edad ($p = 0.73$), dosis ($p = 0.81$), duración ($p = 0.90$). Análisis de sensibilidad: no diferencias Análisis de sesgo publicación: no sesgos		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Manson et al. 2019 (58)	Diseño: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo Diseño factorial de 2 x 2 Objetivos: Evaluar si la suplementación con VitD reduce el riesgo de cáncer o enfermedad cardiovascular (ECV) en la población general adulta (con o sin déficit VitD). Nota: En esta tabla solo se extraerán los datos para ECV Localización y periodo de realización: Se realiza en EE.UU., entre noviembre 2011 y marzo 2014 CNT01169259	Población: Hombres ≥ 50 años o mujeres ≥ 55 años. Grupos equilibrados por sexos y con al menos 5000 participantes de raza negra Intervención: VitD Comparación: placebo Resultados analizados: <u>Eventos cardiovasculares primarios:</u> • Infarto miocárdio • Accidente cerebrovascular • Muerte por causas cardiovasculares <u>Eventos secundarios:</u> • Eventos adicionales y revascularización coronaria Tiempo de seguimiento: Seguimiento a los 6 y 1 año y posteriormente anualmente Media 5.3 años (3.8-6.1)	Nº participantes/grupo: 401 605 evaluadas 25 871 hombres y mujeres aleatorizados e incluidos en el 1er análisis. Sin antecedentes de ECV VitD: 12 927 • 6463: VitD + Omega 3 • 6464: VitD + placebo de Omega 3 Placebo: 12944 • 6470: placebo VitD + Omega 3 • 6474: placebo VitD + placebo Omega 3 Intervención grupo experimental: • VitD3 (Colecalciferol) en dosis 2000 UI/día o • 1 g/día de Omega-3 marino • VitD + Omega -3 Intervención grupo control: placebo Método enmascaramiento: Aleatorización por ordenador mediante grupos de sexo, raza (mínimo 5000 raza negra), y edad en 5 años en bloques de 8 Pérdidas post aleatorización:	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales 51 % mujeres Edad media: 67.1 años 71 % raza blancos no hispanos, 20 % negros [25(OH)D]] media: 30.8±10 ng/ml • 12 % < 20 ng/ml • 30 % entre 20-30 ng/ml No diferencias significativas entre los grupos en las características basales Resultados <u>Adherencia al tratamiento</u> • Grupo VitD: 82 % • Grupo placebo: 80.3 % <u>[25(OH)D]</u> Subgrupo 1644 con análisis anual: • Grupo VitD: [25(OH)D] ↑ de 29.8 a 41.8 ng/ml • Placebo: cambio mínimo <u>Efectos cardiovasculares</u> Se registraron 805 eventos cardiovasculares importantes: • grupo VitD: 396 • placebo: 409 No diferencias: [RR 0.97 (0.85-1.12), p=0.69] No se registraron diferencias a nivel de: accidente cerebrovascular, infarto, muertes por eventos cardiovascular etc. Análisis con exclusión de los datos de los 2 primeros años, no modifica resultados <u>Muerte</u> Muerte por cualquier causa 978 • grupo VitD: 485 • placebo: 493 No diferencias: [RR 0.99 (0.87-1.12)] Análisis con exclusión de los datos de los 2 primeros años, no modifica resultados <u>Análisis por subgrupos</u> El análisis por edad, sexo, raza, IMC, [25(OH)D] basal etc. no muestran diferencias significativas Efectos adversos: No diferencias significativas entre los grupos de incidencias de: hipercalcemia, cálculos renales o síntomas gastrointestinales	Conclusión La suplementación diaria con dosis altas de VitD durante 5 años entre adultos de EE.UU. inicialmente sanos no redujo la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Conflicto interés Los autores declaran ausencia de conflictos de interés limitaciones puntos finales secundarios y análisis de subgrupos, cautela en la interpretación por no ajuste de datos Financiación Organismos públicos participa en diseño y realización Empresas facilitan fármacos no participan en ninguna fase Aplicabilidad La mayoría de los sujetos no presentan déficit de vitamina D	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Kubiak et al. 2018 (63) Este estudio Tromso de Noruega fue usado también en cáncer	Diseño: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. población procedente de grandes encuestas Objetivos: Investigar el efecto de la suplementación con vitamina D sobre los factores cardiovasculares en personas con insuficiencia de VitD Localización y periodo de realización: Noruega, estudio Tromso Séptima encuesta realizada entre 2015-16 a ciudadanos > 40 años	Población: Participantes > 40 años sin enfermedades graves, ni diabetes, cálculos renales, sin uso de suplementos de VitD, sin uso de solárium regular, sujetos con vacaciones en zonas tropicales, mujeres en edad fértil sin uso de métodos anticonceptivos (hormonal o DIU). [25(OH)D] < 42 nmol/L Intervención: Suplementación de VitD Comparación: placebo Resultados analizados: PA Lípidos (Colesterol, y colesterol HDL, Triglicéridos) Parámetros de glucosa (glucosa en sangre, Insulina y péptido C y HOMA-IR) [25(OH)D] sérica Tiempo de seguimiento: 4 meses	Nº participantes/grupo: 639 aceptan participar y son entrevistados por teléfono: 455 son aceptados 1ª visita: no incluidos 33 (422 aleatorizados) Grupo VitD: 211 Grupo placebo: 211 2ª entrevista: a los dos meses por teléfono 2ª visita: dos meses después de la 2ª entrevista, realización de mismos análisis que en la 1ª 3ª visita: a los pocos días de la 2ª visita Intervención grupo experimental: 1 dosis de carga de 100 000 UI de VitD seguido de cápsulas de colecalciferol de 20 000 UI/semanal Intervención grupo control: Placebo en de aspecto idéntico que contienen aceite de iraquis Método enmascaramiento: Aleatorización al azar mediante bloques con estratificación de género, estado de VitD, fumar e IMC No edad Excepto la farmacia que no tenía contacto con los participantes todos los demás, enfermeras, médicos, otro personal y pacientes fueron cegados a la aleatorización durante todo el estudio Pérdidas post aleatorización: Grupo VitD: 3 Grupo placebo: 8	Características generales 422 sujetos (224 hombres y 198 mujeres) Con déficit de VitD < 16.8 ng/ml Edad media: 50 años IMC 28 kg/m² [25(OH)D] 34 nmol/L 110 sujetos incluidos en meses de verano 312 en meses de invierno No existen diferencias significativas a nivel basal entre los dos grupos, a excepción de una pequeña a nivel de creatinina sérica mayor en placebo (media de 70.5 vs 72.5) Tasa de cumplimiento muy alta, el 15 % entre 84-100 % y resto 100 % Resultados [25(OH)D] Grupo VitD: Aumenta a 88.7 nmol/L Placebo: disminuye ligeramente a 30.6 nmol/L No existen cambios entre los grupos a nivel de resultados analizados: lípidos, parámetros de glucosa, etc. Excepto una pequeña disminución en PTH sérica y un aumento en la creatinina sérica en el grupo de la VitD. Análisis de subgrupos: - Excluyendo sujetos que usaron fármacos para bajar la tensión o el colesterol tampoco mostro diferencias entre los grupos. - Sujetos VitD < 40 nmol/L de inicio y > 70 nmol/L final (N = 136) vs placebo < 40 nmol/L final, igual diferencias PTH y creatinina sérica. - Sujetos con 25(OH)D < 30 nmol/L iguales diferencias que otros grupos Presión arterial (PA) No interacciones significativas entre niveles basales de PA y lípidos. Distintos análisis no muestran beneficio significativo con la suplementación de VitD Efectos secundarios No se registraron efectos secundarios graves. Dos sujetos desarrollaron hipercalcemia, uno normalizo al repetir la prueba y otro desarrollo hiperparatiroidismo primario Efectos adversos: no declarados	Conclusión La suplementación con VitD no mejora los factores de riesgo cardiovasculares, la PA, los lípidos o la resistencia a la insulina. Con la posible excepción del SRAGE sérico. Conflicto interés Declaran ausencia de conflicto Financiación Autoridades sanitarias limitaciones	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Abdulridha et al. 2018 (59)	Diseño: estudio prospectivo intervencionista aleatorizado, controlado abierto Objetivos: Evaluar el efecto de la suplementación con VitD3 en sujetos con hipovitaminosis y elevado riesgo cardiovascular Localización y periodo de realización: Iraq Se realiza entre sept 2016 y mayo 2017	Población: Pacientes hipertensos con bajo nivel de VitD IMC > 30 kg/m² [25(OH)D] < 25 ng/ml Edad entre 40-70 años Creatinina sérica < 1.5 mg/dl Sujetos divididos por edad (> o < 60 años) Por IMC (≥ o < 30) Deficiencia VitD < 20 ng/ml Riesgo de ECV clasificada por puntaje OMS Intervención: Suplemento de VitD Comparación: Nada Resultados analizados: PAS: presión arterial sistólica PAD: presión arterial diastólica IMC Ag II: angiotensina II (valor referencia 25-125 pg/ml) [25(OH)D] (valor referencia 30-60 ng/ml) GPT: Lípidos Glucosa Índice aterogénico del plasma Tiempo de seguimiento: 8 semanas	Nº participantes/grupo: 60 pacientes seleccionados de una clínica privada de cardiología intervencionista. Entran estudio 40 Grupo 1: 20 sujetos con riesgo de ECV y deficiencia de VitD que recibe VitD3 (100 000 UI). Grupo 2: 20 sujetos con riesgo de ECV y deficiencia de VitD, no reciben tratamiento Intervención grupo experimental: Ampollas de VitD3 100 000 UI cada dos semanas durante 8 semanas diluidos en 100 ml de leche. Total tratamiento 2 meses (Intervención grupo control: No tratamiento, siguen mismas directrices de seguimiento Método enmascaramiento: No existe Pérdidas post aleatorización: 20 sujetos se negaron o seguir o no se pudo contactar con ellos	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a nivel de: edad, sexo, IMC, fumadores y no fumadores, SGOT (IU/dl) y SCr (mg/dl) Resultados No se producen cambios significativos entre los dos grupos a nivel de: glucosa, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas y en el índice aterogénico. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p < 0.05) en: presión arterial (PAD y PAS). Y diferencias altamente significativas (p< 0.01) a nivel de: Ag II y [25(OH)D] a favor del grupo de intervención Análisis por subgrupo El análisis por subgrupos de edad, sexo, IMC y ser fumador o no arroja prácticamente los mismos resultados que el grupo general. Diferencias: Edad: <60 años presentan significación en colesterol (TC y LDL) > 60 años no presentan diferencias a nivel de PAS Sexo: - Mujeres presentan diferencias colesterol (LDL) - Hombres: no diferencias en PAS IMC <30 no diferencias en PAS >30 igual que grupo general Fumador y no fumador no diferencias con el grupo general Efectos adversos: No reporta	Conclusión La VitD puede beneficiar al sistema cardiovascular a través del efecto a nivel de PA. La suplementación con VitD es barata y podría reducir el riesgo de ECV, podría ser una terapia preventiva primaria en sujetos con alto riesgo ECV. Necesidad de estudios con mayor población y diferentes regímenes de VitD Conflicto interés Declaran no tener limitaciones no describe la aleatorización ni el enmascaramiento muy pocos pacientes con bajo poder estadístico	Riesgo de sesgo alto

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Sluyter et al. 2017 (67)	Diseño: Análisis de una submuestra de participantes de un ECA (ViDA) que estudiaba el efecto de la suplementación con VitD en resultados de salud con la ECV como punto final Objetivos: Examinar el efecto de la administración de suplementación de VitD en dosis altas mensual, a largo plazo en la PA central vs PA braquial Localización y periodo de realización: Nueva Zelanda Entre 2011 y 2012	Población: Hombres y mujeres entre 50 y 84 años con o sin deficiencia de VitD. Excluidos: sujetos con enfermedad terminal o paliativos, sujetos que podrían dejar el estudio por desplazamientos, sujetos que toman suplementos de VitD o consumos elevados, sujetos con antecedentes de cálculos renales, hipercalcemia, etc., niveles de Ca > 2.50 nmol/L Intervención: VitD Comparación: Placebo Resultados analizados: PA central PA braquial Análisis sangre al inicio y los 6 y 12 meses Análisis función arterial al principio y al año Tiempo de seguimiento: 1 año	Nº participantes/grupo: Aleatorizados 517 Grupo VitD: 256 Grupo placebo: 261 Subgrupo deficiencia de VitD: - VitD: 71 - Placebo: 79 Se consideró hipertensos: - PAS braquial ≥ 140 mmHg o - PSD braquial ≥ 90 mmHg - Sujetos que toman antihipertensivos Intervención grupo experimental: VitD3 (2.5 mg = 100 000 UI). Primer mes dos cápsulas seguido de una cápsula por mes Intervención grupo control: Placebo, cápsulas de gelatina blanda Método enmascaramiento: Aleatorización por tamaños de bloques de 8, 10 y 12 dentro de grupos étnicos y de 5 años Personal cegado a la aleatorización Registro ACTRN 12611000402943 Pérdidas post aleatorización: 137: 124 no acuden al seguimiento, distintos motivos 13 datos de baja calidad de PA	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Estudio ViDA 5110 participantes, de estos 518 seleccionados al azar e invitados a este estudio, aceptaron 517, terminaron 380 No existe diferencias significativas entre los dos grupos a nivel de: - Nº sujetos que abandonan el estudio $p=0.38$ - Sujetos toman fármacos para hipertensión, VitD vs placebo, al comparar los valores basales como al final de seguimiento: - Total, de sujetos (p entre 0.31 y 0.68), - Sujetos con déficit de VitD (p entre 0.09 y 0.80). Total, sujetos (no diferencias significativas entre grupos): - Edad media 65 años - Género: 56 % hombres - Etnia: 75 % europeos - Fumar: 50 % había fumado - Exposición al sol < 1 h/día: 14 % - Suplementos vitd: 11 % - Hipertensos: 65 % [25(OH)D] observado: 63 nmol/L [25(OH)D] desestacionalizado: 66 nmol/L [25(OH)D] desestacionalizada < 50 nmol/L: 29 % Resultados <u>Grupo total:</u> No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales y al final del seguimiento entre el grupo de VitD total vs placebo a nivel de: pulso, SPAS braquial, PAD braquial, PAS aórtica, PAD aórtica, velocidad de pulso y demás parámetros	Conclusión La suplementación mensual de VitD en dosis altas durante un año aumentó la concentración sérica de 25(OH)D con respecto al grupo placebo, y tuvo poco efecto sobre los parámetros de PA en el total de la muestra. Sin embargo, en la muestra deficiente de VitD la suplementación no cambió la PA braquial, pero si tuvo efectos clínicamente relevantes en PA central. Son necesarios ECAs con mayor poder estadístico para confirmar si estos efectos se traducen en mejorar la morbi-mortalidad cardiovascular. Conflicto interés Declaran no tener Financiación Beca de Health Research Council of New Zealand y Accident Compensation Corporation of New Zealand limitaciones submuestra de un ECA <u>según los autores:</u> podría tener sesgos de selección, necesidad de periodo de seguimiento más largo, poder estadístico limitado, especialmente en el subgrupo con deficiencia de vitamina D Aplicabilidad Incluye pacientes con o sin déficit de VitD	Riesgo de sesgo medio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>Grupo deficiente VitD:</u> Se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupo VitD y placebo a nivel de: • PAS aórtica [-7.5 (-14.4 a -0.6) p=0.03], • Velocidad de pulso [-0.3 (-0.6 a -0.1) p=0.02] • Presión máx del reservorio: [-0.86 (-15.4 a -1.9) p=0.01] • Presión integral del reservorio: [-9.8 (-16.2 a -3.3) p=0.003] • Amplitud de presión hacia atrás: [-3.6 (-6.3 a -0.8) p= 0.01] • Amplitud de presión hacia delante: [-3.3 (-6.4 a -0.2) p=0.04] Resto de parámetros no fueron estadísticamente significativos En resumen En comparación con el placebo la VitD redujo los factores 1 que representan la PA máxima y factores 2 que representan el pulso más lento y un aumento elevado de la forma de onda de presión Efectos adversos:		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO									
Scragg et al. 2017 (65)	Diseño: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo Objetivos: Objetivo principal es valorar si altas dosis mensuales de VitD previenen la aparición de ECV en población general Localización y periodo de realización: Nueva Zelanda Entre octubre 2010, registrado en Registro ECA de Nueva Zelanda en abril 2011 1º envío mensual junio 2013 2º envío de 4 capsulas cada 4 meses y recordatorio cada mes noviembre 2013 3ºrecordatorio solo cada 4 meses con el envío de las cápsulas desde marzo 2014	Población: Inclusión: Edad 50-84 años Capacidad mental Residencia en Nueva Zelanda en el momento del estudio y durante 4 años Déficit de VitD < 20 ng/ml Pacientes atención primaria Exclusión: Uso de suplementos de VitD Con trastornos psiquiátricos Antecedentes de hipercalcemia, nefrolitiasis, sarcoidosis, enfermedad paratiroidea o cirugía de Bypass Intervención: VitD3 Comparación: placebo Resultados analizados: <u>Primer análisis:</u> 25(OH)D < 20 ng/ml ECV previa No ECV	Nº participantes/grupo: Población de Auckland. 47 905 invitados—5108 interesadas y elegibles 163 invitados adicionales de grupos étnicos minoritarios—143 elegibles Total 5250 entrevistados y seleccionados por distintos motivos, quedan 5110 (4972 general y 138 etnias). Aleatorizados 5108 Intervención grupo experimental: VitD3 (2.5 mg o 100 000 UI). Dos cápsulas en la primera toma, seguidas de una cápsula mensual Intervención grupo control: Placebo cápsulas de gel Método enmascaramiento: Aleatorización en dos grupos de tratamiento de 8, 10 o 12 por raza/etnia, y extractos de edad de 5 años. Tratamiento automático mediante generación por ordenador. Personal y participantes fueron enmascarados Pérdidas post aleatorización: Grupo VitD: 381 Grupo placebo: 412	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Edad media: 65.9 años Género: 58.1 % hombres Raza/etnia: 83.3 % europeo, resto polinesios Final de seguimiento: 123 muertos (2.4 %) y 4032 (78.9 %) devolvieron el cuestionario en julio de 2015. Los dos grupos no presentan diferencias estadísticamente significativas en las variables analizadas: edad, sexo, raza, nivel educativo, empleo, fumar, toma de alcohol, actividad física, exposición al sol, toma de suplementos de VitD o Ca en regímenes permitidos, condiciones de salud, IMC, medidas de PA, pulso, colesterol, niveles de Ca o de 25(OH)D. Resultados <table><tr><td></td><td>6 m</td><td>36 m</td></tr><tr><td>VitD</td><td>9.2</td><td>9.6</td></tr><tr><td>Placebo</td><td>9.2</td><td>9.6</td></tr></table> Adherencia al tratamiento: 83.9 % Grupo VitD: 84.9 % Grupo placebo: 82.9 5 Aumento de niveles >20 ng/ml en grupo de VitD vs placebo a los 6 y 36 meses de seguimiento Niveles de Ca similares en ambos grupos a lo largo del seguimiento. Muestra total no diferencias estadísticamente significativas en el nº de muertes: p=0.53 Grupo VitD: 65 Grupo placebo: 58		6 m	36 m	VitD	9.2	9.6	Placebo	9.2	9.6	Conclusión La suplementación alta mensual de VitD no previene las ECV. Es necesario estudiar los efectos de la suplementación semanal y diaria Conflicto interés Autores declaran no conflictos limitaciones Se detectaron menos eventos de los esperados a priori. La duración del estudio no es muy prolongada. Muchas pérdidas. Financiación Beca de Health Research Council of New Zealand y Accident Compensation Corporation of New Zealand No contribuyen a ninguna parte del estudio	Riesgo de sesgo bajo
	6 m	36 m													
VitD	9.2	9.6													
Placebo	9.2	9.6													

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO			
		<u>Segundo análisis:</u> Hipertensión Infarto miocardio Angina Insuficiencia cardiaca y cardiomiopatía Arritmias Isquemia crónica y arterosclerosis Infarto, hemorragia, infarto, otros Trombosis venosa, incluida embolia pulmonar Otras ECV Tiempo de seguimiento: Finalización del seguimiento en julio 2015 Media seguimiento 3.3 años		<u>Análisis primario</u> No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: Porcentaje de todos los eventos ECV: <table><tr><td>VitD 11.8 %</td><td rowspan="2">[HR 1.02 (0.87-1.2) p=0.81]</td></tr><tr><td>Placebo 11.5 %</td></tr></table> Sujetos con déficit de VitD: [HR 1 (0.74-1.35) p=0.99] Sujetos con eventos ECV previos: p=0.93 Sujetos sin eventos previos de ECV: p=0.96 <u>Análisis secundario:</u> Hipertensión: p=0.45 Infarto miocardio: p=0.68 Angina: p=0.13 Insuficiencia cardiaca y cardiomiopatía: p=0.34 Arritmias: p=0.71 Isquemia crónica y arterosclerosis: p= 0.54 Infarto, hemorragia, infarto, otros: p=0.84 Trombosis venosa, incluida embolia pulmonar: p=0.45 Otras ECV: p=0.65 Efectos adversos: Un sujeto hipercalcemia (Ca > 10.4 mg/dL) de un hiperparatiroidismo primario. En el desenmascaramiento se vio que era del grupo placebo	VitD 11.8 %	[HR 1.02 (0.87-1.2) p=0.81]	Placebo 11.5 %		
VitD 11.8 %	[HR 1.02 (0.87-1.2) p=0.81]								
Placebo 11.5 %									

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO				
Borgi et al. 2017 (60)	Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo Objetivos: Evaluar el efecto de la suplementación con VitD en la función endotelial (vasodilatación) en pacientes con déficit de VitD, medida por ECO braquial. Localización y periodo de realización: EE.UU. Boston	Población: Sujetos adultos (≥ 18 años) con sobrepeso u obesos (IMC ≥ 25 kg/m²) con déficit de VitD (25(OH)D < 20 ng/ml), sin HTA ni diabetes. Intervención: Ergocalciferol 50 000 UI/ semana Comparación: Placebo, no se distinguía de tratamiento Resultados analizados: 25(OH)D Función endotelial mediante ecografía: - Medición diámetro arteria braquial antes y durante hiperemia por estímulo isquémico (vasodilatación endotelial=VE) - Vasodilatación endotelial independiente, después de administración de nitroglicerina sublingual (=VEI) Tiempo de seguimiento: 8 semanas, visita previa a las 4 Contacto semanal para determinar efectos secundarios y cumplimiento del tratamiento	Nº participantes/grupo: 489 reclutados, 93 asignados al azar 46 grupo tratamiento, 43 terminan 47 grupo placebo, 41 termina Intervención grupo experimental: Ergocalciferol 50 000 UI/ semanal durante 8 semanas Intervención grupo control: placebo Método enmascaramiento: Azar por ordenador y estratificación por raza y sexo Investigadores, sujetos, personal de investigación y evaluadores cegados a la asignación NCT 01320722 Pérdidas post aleatorización: 5 (3 grupo VitD y 1 placebo no realizaron primera visita y 1 placebo que desarrollo hipertensión)	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Edad media: 37±12.3 años IMC 33.9±5.6 kg/m² [25(OH)D] media: 15.4 ng/ml No existen diferencias significativas entre los dos grupos en los valores basales Resultados <u>[25(OH)D]</u> Aumento significativo en grupo VitD, pasa a 26.3 NG/ml a las 4 semanas y a 28.7 ng/ml a las 8 Grupo placebo no aumenta significativamente. Se corrige el déficit de VitD en el 90 % de los sujetos del grupo de ercocalciferol y en el 19 % del grupo placebo <u>VE</u> No diferencias significativas en ninguno de los grupos entre los valores basal vs 8 semanas. No diferencias de valores entre grupo placebo y tratamiento (p=0.35) <u>VEI</u> Disminuyó de forma significativa en el grupo ercocalciferol (p=0.03) pasa de 18.5 % a 16.7 %, pero no en grupo placebo No presenta diferencias a las 8 semanas entre valores de ergocalcifereol vs placebo (p=0.93) <u>Análisis sensibilidad</u> No interacción entre grupo de tratamiento y edad, sexo, IMC o raza No cambios por niveles de 25(OH)D Efectos adversos: No hubo efectos adversos graves 6 efectos adversos menores ocurrieron en cada grupo según texto, en la tabla aparecen 5 y 6 en grupo tratamiento y placebo respectivamente. <table><tr><td>Grupo placebo</td><td>Grupo tratamiento</td></tr><tr><td> - Malestar abdominal: 4 - Boca seca: 1 - Fosforo elevado: 1 </td><td> - Malestar abdominal: 4 - Potasio elevado: 1 </td></tr></table>	Grupo placebo	Grupo tratamiento	- Malestar abdominal: 4 - Boca seca: 1 - Fosforo elevado: 1	- Malestar abdominal: 4 - Potasio elevado: 1	Conclusión No se encontró ningún efecto en la suplementación de VitD sobre la función endotelial en sujetos con déficit de VitD. Conflicto interés Declaran no terne conflicto de interés Limitaciones Pacientes con sobrepeso u obesidad. Dieta rica en sodio, hallazgos no extrapolables a dietas bajas en sodio Aplicabilidad población específica obesa o con sobrepeso, podría no ser totalmente aplicable a población general	Riesgo de sesgo bajo
Grupo placebo	Grupo tratamiento									
- Malestar abdominal: 4 - Boca seca: 1 - Fosforo elevado: 1	- Malestar abdominal: 4 - Potasio elevado: 1									

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Chacko et al. 2016 (61)	Diseño: ECA doble ciego complementario al estudio DIVA (Estudio en Administración de Veteranos de EE.UU. ECA doble ciego Objetivos: Evaluar los cambios en el área y volumen de la aurícula izquierda (AI) después de la suplementación con VitD en varones afroamericanos obesos prediabéticos. Localización y periodo de realización: EE.UU. (Chicago) Reclutado entre 2011 y 2013	Población: Hombres afroamericanos. Veteranos con déficit de VitD, obesidad y prediabéticos (también diabéticos con AC1c < 7% no medicados Intervención: Vitamina D Comparación: placebo Resultados analizados: Principales: Cambios en el área, longitud y volumen de la AI Secundarios: FEVI (fracción de eyección ventrículo izquierdo), grosor pared septal y posterior, y marcadores función diastólica, entre otros Tiempo de seguimiento: Evaluación cada 3 meses y seguimiento final de 12 meses	Nº participantes/grupo: 2067 preseleccionados 205 asignados al azar y 173 terminan el estudio 158 tiene ecocardiograma basal y final y son analizados en el estudio. 77 placebo 81 intervención Intervención grupo experimental: Colecalciferol (D-) 400 UI/ diario + Ergocalciferol (D2) 50 000 UI/semanal (12 meses) Intervención grupo control: Colecalciferol (D-) 400 UI/ diario + placebo Método enmascaramiento: Descrito en estudio principal NCT01375660 Pérdidas post aleatorización: Total: 47 32 pérdidas en aleatorización 15 falta de datos	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales No existen diferencias significativas entre los grupos a nivel de edad, IMC, [25(OH)D], hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad coronaria, etc. Las mediciones ecocardiográficas basales fueron similares entre los dos grupos y no se registraron diferencias significativas entre ellas Resultados [25(OH)D]] Diferencias significativas entre los dos grupos en el aumento de concentración sérica de VitD. Intervención: $\uparrow$ 50.5$\pm$24.1 ng/ml Placebo: $\uparrow$20.18$\pm$9.6 ng/ml No diferencias entre los grupos a nivel de PA (p=0.941) Cambios en AI <i>Placebo:</i> - Volumen: AI $\uparrow$ significativamente p=0.0025 - FEVI: no diferencias - Grosor pared: no diferencias - Parámetros de evaluación de función diastólica: no diferencias <i>Intervención:</i> - Volumen: no se producen cambios en a AI, p=0.29 - FEVI: no diferencias - Grosor pared: no diferencias - Parámetros de evaluación de función diastólica: no diferencias	Conclusión Los hombres afroamericanos prediabéticos y obesidad que se tratan con altas dosis de VitD2, presentan aumentos significativos en el volumen de la AI, en comparación con controles durante el seguimiento. Son necesarios más estudios para investigar el efecto cardiovascular a largo plazo Conflicto interés No se declaran conflictos de interés limitaciones pequeño tamaño no se sabe si el diseño fue a priori. El volumen de la AI es un marcador subrogado para eventos cardiovasculares muestra muy heterogénea, datos no extrapolables a otra población Aplicabilidad Limitado a pacientes afroamericanos de sexo masculino con obesidad y pre-diabéticos	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Zaleski et al. 2015 (69)	Diseño: Parte del estudio DAYLIFHT (NCT01240512). Estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado Objetivos: Examinar la influencia del suplemento de VitD en dosis altas o bajas en la PA y en los índices de rigidez arterial en pacientes no tratados con PA elevada y déficit de VitD Localización y periodo de realización: EE.UU:	Población: Pacientes prehipertensos Sujetos con PA elevada (PAS > 120 mmHg y > 160 mmHg y PAD < 99 mmHg) y no tratada con déficit de VitD (< 15.7 ng/ml) y edad entre 18-50 años Intervención: Dosis bajas VitD Comparación: Dosis altas VitD Resultados analizados: PA Rigidez arterial MAPA-24 horas Velocidad de onda de pulso carotídeo Análisis de onda de onda de pulso inicial y final del estudio Tiempo de seguimiento: 6 meses	Nº participantes/grupo: 41 sujetos • 22 baja dosis • 19 alta dosis Intervención grupo experimental: Dosis bajas VitD 400 UI/día Intervención grupo control: Dosis altas VitD 4000 UI/día Método enmascaramiento: Aleatorización al azar Pérdidas post aleatorización:	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Grupos similares, a excepción de la edad, siendo ligeramente mayores los que recibían altas dosis ($p < 0.05$) Niveles [25(OH)D] no diferencias entre grupos, media 15.7 ± 6.3 ng/ml. 93 % déficit con niveles < 20 ng/ml PAS y PAD, los valores no difieren entre los grupos Niveles [25(OH)D] correlación negativa con nivel de PAS ($p < 0.01$) y PAD ($p < 0.05$) Niveles [25(OH)D] correlación negativa ($p < 0.05$) con niveles de "presión de aumento" (<i>augmentation pressure</i>), presión aórtica sistólica y presión aórtica del pulso Resultados Cambios en Ca en plasma, creatinina, fosforo y transaminasa no difieren entre los grupos a los 6 meses <u>[25(OH)D]</u> Aumento de nivel en ambos grupos con diferencias significativas $p < 0.01$. Dosis bajas 4.4 ± 7.2 vs dosis altas 16 ± 10.7 ng/ml 63 % sujetos de dosis bajas siguen con déficit 25 % de sujetos de dosis altas siguen con déficit <u>PAS y PAD</u> No hubo cambios significativos a los 6 meses después del suplemento de VitD con dosis altas o bajas. Tampoco hay cambios en la PA clínica, PA ambulatoria diurna o nocturna <u>Índice rigidez arterial</u> ALx (Índice de aumento) disminuye significativamente ($p < 0.05$) en dosis alta y no en dosis bajas ($p \geq 0.05$). Alx ajustado a frecuencia cardíaca, no hay diferencias entre los grupos. "Presión de aumento" disminuye significativamente ($p < 0.05$) en grupo de dosis altas vs no dosis bajas ($p \geq 0.05$) Disminución de ALx y "presión de aumento" no se correlacionan con la PA en ninguno de los grupos. Aumento de [25(OH)D] no se asocia con reducción de ALx o Presión de aumento ($p \geq 0.05$). No hay cambios en la velocidad de ondas de pulso (VOP) Efectos adversos:	Conclusión Según los autores los hallazgos respaldan el potencial beneficio para la salud cardiovascular de los suplementos en altas dosis de VitD en la rigidez arterial. Sin embargo, la reducción en la rigidez arterial no dio como resultado una reducción en la PA. Son necesarios más estudios Conflicto interés Algunos de los autores declaran conflictos de interés limitaciones • análisis post hoc • pequeño número de participantes • no se midieron marcadores bioquímicos como renina o angiotensina II	Riesgo de sesgo alto

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Ramly et al. 2014 (64)	Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo Objetivos: Determinar si el suplemento de VitD puede mejorar los factores de riesgo cardiometabólicos y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL), en mujeres pre-menopáusicas con déficit de VitD Localización y periodo de realización: entre octubre 2012 - 2013 ACTRN12612000452897 Malaya	Población: Mujeres urbanas > 30 años premenopáusicas con deficiencia de VitD (25(OH)D ≤ 20 ng/ml) Intervención: VitD Comparación: placebo Resultados analizados: • PA (PAS y PAD) • Modelo homeostásis • Índices de resistencia a la insulina HOMAIR (<i>homeostasis model assessment</i>) • Triglicéridos (TG) • Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y de baja densidad (LDL) • Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS, en inglés HRQOL) Tiempo de seguimiento: 12 meses	Nº participantes/grupo: Se contacta con 389 mujeres, se reclutan 192 aleatorizadas Grupo VitD: 93 Grupo placebo: 99 Análisis por intención de tratar de las 93 y 99 sujetos de cada grupo Intervención grupo experimental: Colecalciferol 50 000 UI/ semanal en polvo durante 2 meses y posteriormente 50 000 UI/mes durante 10 meses Intervención grupo control: Placebo Terminado el estudio se administró tratamiento (25(OH)D) a este grupo Método enmascaramiento: Aleatorización 1:1 mediante ordenador Tubos de VitD y placebo igual para mantener ocultación en la asignación Pérdidas post aleatorización: Total estudio 21 en primer y segundo seguimiento (6 y 12 meses) Grupo VitD (total 10): 5 embarazadas, 1 percibe efectos secundarios (amenorrea) y 4 sin razón Grupo placebo (total 11): 3 embarazada, 1 percibe efectos secundarios (amenorrea), 1 excluida pro medicación y 6 sin razón	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Participantes similares en los dos grupos sin diferencias significativas. Edad media: 42±5 años CVRS con puntuación entre 60 y 70 Resultados <u>[25(OH)D]</u> ↑ de las concentraciones de forma significativa en el grupo de VitD vs grupo placebo: Diferencia de media: [49.54 (43.94 a 55.14) p<0.05] <u>PTH</u> concentraciones medias se mantiene en grupo de intervención y ↑ de forma significativa en el grupo placebo: Diferencia de media: [-1.02 (-1.67 a -0.38) p<0.05] Resto de variables no presentan diferencias significativas entre los grupos El análisis de sensibilidad no modifica los resultados <u>Calidad de vida</u> No se producen diferencias significativas entre los grupos en la mayoría de ítems del cuestionario (SF-36). Excepto en: • Vitalidad: mejor en grupo placebo, diferencia de medias [5.041 (0.709 a 9.374) p<0.05] • Componente mental: [2.951 (0.573 a 5.329) p<0.05] Análisis de sensibilidad resultados similares. Efectos adversos: Los sujetos que terminan seguimiento no declaran efectos secundarios	Conclusión La suplementación con VitD durante un año a mujeres premenopáusicas con déficit de VitD que viven en un país tropical no tiene efecto en los factores de riesgo cardiometabólicos, aunque mejora algunos parámetros de calidad de vida. El estudio demuestra que la frecuencia baja y dosis altas de 25(OH)D mejoran los niveles séricos de VitD. Conflicto interés Declaran financiación, que no interviene en diseño, recopilación o análisis de datos. No se declaran conflictos de interés limitaciones No extrapolable a nuestra población país tropical Estudio de corta duración y sin incluir mujeres con factores de resigo cardiovasculares	Riesgo de sesgo bajo

Anexo 5.2.5 Prediabetes

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
Zuk et al. 2016 (120)	Diseño: RS de ECA Objetivos: Objetivo principal es examinar asociación entre suplemento de VitD y los biomarcadores inflamatorios circulantes y evaluar el efecto sobre las medidas de sensibilidad a la glucosa y a la insulina Localización y periodo de realización: Hasta junio 2013	Población: Adultos > 18 años con sobrepeso u obesos (IMC ≥ 25 kg/m²) Intervención: Suplemento de VitD en cualquier forma, dosis, duración y forma Exclusión los que administran por alimentos, o inyección Comparación: Suplemento administrado sin forma activa, dosis de VitD menor o sin terapia oral concurrente Resultados analizados: Medidas de glucosa: • FPG • HbA1c Sensibilidad a la insulina • HOMA-IR • QUICKI • FIL Marcadores inflamatorios • (hs)PCR (proteína C-reactiva) • TNF-α • IL-6 • IL-10 Adipocinas o adipocitocinas • Adiponectina • Leptina	Tipo de estudios incluidos: ECA y RS de ECA Método evaluación calidad: Herramienta de la Colaboración Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo de ECA. Protocolo según criterios PRISMA (momento de publicación sin publicar)	Nº estudios incluidos: 14 estudios, 11 protocolos. ECA grupos paralelos y 2 múltiples 1968 sujetos, media edad en todos, excepto dos (uno adulto joven < 35 y otro adulto > 65 años) Países: EE.UU. (7 estudios), 3 Europa, 2 Asia. Distintas definiciones de deficiencia, insuficiencia y suficiencia de VitD: • <i>Institute of Medicine, Food and Nutrition Board</i>: inadecuado nivel 25(OH)D en 5 ECA • <i>Endocrinology Society</i>: 5 ECA deficiente y 4 insuficiente Mayoría administración VitD en capsulas (solo 2 ECA forma de aceite) Distintas dosis • 8 ECA dosis diarias: 700 UI a 7000 UI • 3 ECA: dosis semanal-quincenal: – 120 000 UI quincenal – 20 000-40 000 UI semanal Cointervenciones en 8/11: • Administración calcio • Protector solar • Batidos nutricionales • Dietas • Actividad física.... Calidad: De forma general riesgo de sesgo alto o poco claro	Conclusiones: De forma general los resultados no establecen claramente un beneficio de la suplementación con VitD en marcadores inflamatorios y glucémicos en población con obesidad o sobrepeso. Parece que el nivel basal de VitD podría tener efecto de la reposición de VitD en marcadores inflamatorios. Comentarios: Estudios tiempo seguimiento corto Conflicto de interés: Los autores declaran ausencia de conflictos Financiación	AMSTAR-2, Críticamente bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				Resultados: <u>Marcadores inflamatorios</u> PCR 7 ECA: (marcadores inflamatorios + medidas glucosa) 1 ECA, informa aumento significativo en PCR (proteína C-reactiva) v después de intervención 12 meses vs placebo. Diferencia media no significativa (p=0.88) 6 ECA, no muestran diferencias significativas VitD vs placebo - Dentro de grupo de intervención diferencias entre antes y después de intervención, resultados contradictorios: 3 ECA. ↑ no significativo de PCR En sujetos con 25(OH)D suficiente 2 ECA: ↓ no significativa de PCR 1 ECA: ↓ cambio significativo PCR En sujetos con insuficiencia de 25(OH)D 2 ECA (marcadores inflamatorios) No diferencias significativas TNF-α 3 ECA: suplementación ↓ significativamente concentraciones TNF-α. Diferencia media no significativa entre VitD vs placebo (p=0.20) IL-6 5 ECA: ↓ después de suplemento, solo 1 ECA significación Adipocinas Suplemento con VitD no produjo cambios significativos en las hormonas adiponectina o leptina <u>Sensibilidad a la glucosa y la insulina</u> 2 ECA: suplemento VitD ↓ significativamente las medidas de glucosa en sangre (FPG y HbA1c) y la resistencia a la insulina (HOMA-IR) vs placebo Grupo sujetos diabéticos: resultados contradictorios		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Zarrin et al. 2017 (119)	Diseño: ECA controlado con placebo Objetivos: Examinar el efecto de la suplementación con VitD sobre el estado glucémico y el porcentaje de masa grasa corporal en adultos prediabéticos Localización y periodo de realización: Enero-marzo 2016 Irán	Población: Sujetos entre 18-70 años, entre 100-125 mg/dL de glucosa en ayunas, pero sin diabetes tipo 2 y sin ningún otro factor de riesgo Intervención: VitD3 Comparación: placebo Resultados analizados: • Insulina sérica • Hemoglobina glicosilada (HbA1c) • [25(OH)D] sérico Tiempo de seguimiento: 3 meses	Nº participantes/grupo: 120 sujetos estratificados según IMC • Placebo: 60 (53) • Intervención: 60 (51) Intervención grupo experimental: VitD3: dosis 1000 UI/día Intervención grupo control: Placebo, idéntico tamaño, forma, color y envase Método enmascaramiento: Aleatorización por investigador independiente generada por ordenador Grupos por azar en bloques de 4 según IMC Protocolo previo Pérdidas post aleatorización: Placebo: 7 • 3 tomar menos del 90 % de tabletas • 2 perdidas • 2 dieta para bajar peso Intervención: 9: • 6 perdidas • 1 cáncer mama • 2 tomar menos del 90 % de tabletas	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Completaron estudio: 86.7 % 54 mujeres, 50 hombres Edad media: 48.1 años No diferencias significativas entre los grupos en los datos basales: edad ($p=0.83$), género ($p=0.84$), historia familiar diabetes ($p=0.83$), color de piel ($p=0.72$), actividad física ($p=0.67$) y exposición al sol ($p=0.98$) Resultados No diferencias entre VitD vs placebo antes de la intervención <u>Grupo intervención:</u> Diferencias significativas entre antes vs después de tratamiento en: • [25(OH)D], $p<0.001$ • Azúcar en sangre en ayunas (FBS), $p<0.001$ • HbA1c, $p=0.003$ Pero no en insulina sérica, $p=0.87$ <u>Grupo placebo:</u> Diferencias significativas entre basal y 3 meses en: • Insulina sérica, $p=0.001$ • HbA1c, $p=0.01$ • HOMA-IR (modelo homeostático evalúa resistencia a insulina), $p=0.004$ <u>Diferencias VitD vs placebo después de 3 meses</u> • FBS, $p=0.002$ • [25(OH)D] sérica, $p=0.001$ • Insulina sérica, $p=0.007$ • HOMA-IR, $p=0.01$ Pero no a nivel de HbA1c, $p=0.65$ Efectos adversos: No efectos secundarios por la intervención	Conclusión La suplementación con 1000 UI/día de vitD3 durante 3 meses mejora la resistencia a la insulina en adultos con prediabetes. Conflicto interés Los autores declaran ausencia de conflicto de interés limitaciones poco tiempo seguimiento	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Mousa et al. 2017 (114)	Diseño: Ensayo de grupo paralelo, doble ciego aleatorizado controlado con placebo Objetivos: Objetivo principal es determinar si la suplementación con VitD mejora la sensibilidad a la insulina y los secundarios es analizar la secreción de insulina y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular asociados con diabetes tipo 2. Localización y periodo de realización: Australia Reclutamiento 2 años Sept 2014 y julio 2016	Población: Adultos (18-60 años) con sobrepeso u obesos, sanos, no diabéticos 25(OH)D $\leq$ 50 nmol/L IMC $\geq$ 25 kg/m² Intervención: VitD3 (colecalfierol) Comparación: placebo Resultados analizados: Cambio a la sensibilidad de la insulina Cambios en: • Secreción de insulina • IMC • Porcentaje grasa corporal • Relación cintura/cadera • PA sistólica • P diastólica • P pulso • P arterial media • Perfiles lipídicos plasmáticos en ayunas Tiempo de seguimiento: 16 semanas	Nº participantes/grupo: 65 adultos Grupo vi D: 33 (28) Grupo placebo: 32 (26) Intervención grupo experimental: Colecalciferol: bolo inicial dosis 2500 µg (100 000 UI en 2 cápsulas), seguido 100 µg/día (4000 UI/día en 4 cápsulas) Intervención grupo control: Placebo, igual administración Método enmascaramiento: Protocolo previo NCT02112721 Aleatorización para los grupos mediante ordenador en bloque s de 4 por sexo y estación de ingreso en el estudio Aleatorización por investigador independiente no participa en resto estudio Participantes, investigadores y evaluadores cegados hasta cierre y análisis de datos Pérdidas post aleatorización: Total 11 Grupo VitD: 5 • 4 abandonan o perdida durante seguimiento • 1 retirado por incumplir protocolo Grupo placebo: 6 • 5 abandonan o perdida durante seguimiento • 1 retirado por efectos adversos (tromboflebitis)	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales No diferencias significativas entre los grupos (p > 0.05). Todos p= 0.99: género, edad, etnia, historia familiar diabetes, exposición al sol, actividad física, dieta de VitD, estación del año. Hombres: 35 Mujeres: 19 Edad media: 30 años IMC media: 30.1 Resultados No diferencias entre VitD vs placebo antes de la intervención <u>Grupo intervención:</u> Diferencias significativas entre antes vs después de tratamiento en: • [25(OH)D], p=0.02 Resto de parámetros no presentan diferencias <u>Grupo placebo:</u> No diferencias entre niveles basales vs seguimiento en ninguno de los parámetros <u>Diferencias VitD vs placebo después de intervención (16 semanas)</u> • [25(OH)D], p=0.02 Resto de parámetros no presentan diferencias, tampoco la sensibilidad a la insulina (p=0.9) No diferencias entre grupos en factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, incluida PA o lípidos. <u>Análisis con ajuste de covariables</u> Modelo1. Edad, sexo, etnia y estación Modelo 2: edad, sexo, cambio dieta VitD, actividad física y exposición sol Modelo 3: porcentaje grasa corporal, ingesta VitD, composición dieta, actividad física e índice exposición sol. Ninguno de los grupos presenta diferencias significativas. Efectos adversos:	Conclusión No se mostró ningún efecto beneficioso con la suplementación de VitD sobre la sensibilidad o secreción de insulina, adiposidad u otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en grupo de alto riesgo con sobrepeso u obesos y deficiencia de VitD. Es poco probable que la suplementación con VitD tenga un papel en la mejora de los resultados o los factores de riesgo para diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. Conflicto interés Ninguno de los autores declara conflicto de interés limitaciones	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Moreira-Lucas et al. 2017 (113)	Diseño: ECA doble ciego multicéntrico controlado con placebo Objetivos: El objetivo principal es evaluar el efecto de suplemento de vitamina D (VitD) en queso una vez por semana en la glucosa en plasma 2 horas después de un aprueba de tolerancia a glucosa oral en sujetos con riesgo de diabetes tipo 2 y concentraciones bajas de 25(OH)D Localización y periodo de realización: Canadá	Población: Hombre y mujeres entre 18-75 años. Criterios ampliados: 25(OH)D $\leq$ 65 nmol/L HbA1c: 5.4-6.4 % Intervención: VitD Comparación: placebo Resultados analizados: • Peso • PA • 25(OH)D • Glucosa en plasma • HbA1c • Calcio • Colesterol (HDL, LDL, total) • Triglicéridos • Tolerancia glucosa oral de 75 g de 2 horas Tiempo de seguimiento: 24 semanas (seguimiento cada 8 semanas)	N° participantes/grupo: Total aleatorizados 71 VitD: 35 (32) placebo: 36 (31) Intervención grupo experimental: VitD: paquete queso Cheddar bajo en grasa, por cada 30 g contenía 28 000 UI VitD3 Consumir un paquete de queso a la semana Intervención grupo control: Placebo: idéntico al tratamiento Método enmascaramiento: Protocolo: NCT01726777 Investigadores, personal y participantes cegados a la asignación Calculo del tamaño de la muestra necesario 160 total Pérdidas post aleatorización: Total 8: VitD: 3 (razones personales) Placebo: 5 (2 razones personales, 3 perdidos en seguimiento)	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Las características entre sujetos que terminan el estudio y los sujetos perdidos o retirados no presentan diferencias significativas. Características basales entre grupo VitD vs placebo son similares sin diferencias. Diabetes: 11 % sujetos Prediabetes: 49 % [25(OH)D] < 50 nmol/L en 51 % (15 placebo y 20 VitD) Resultados Cumplimiento de suplementación 91 % VitD y 94 % placebo <u>Parámetros bioquímicos</u> Solo diferencias significativas entre grupo VitD vs placebo después de intervención en: • [25(OH)D: $p < 0.0001$ ($\uparrow$) • PTH: ($p = 0.04$) ($\downarrow$) • LDL: ($p = 0.03$) ($\downarrow$) reducción colesterol grupo VitD vs placebo Resto de parámetro no presentan diferencias: • IMC: ($p = 0.99$) • PA sistólica: ($p = 0.88$) • PA diastólica: ($p = 0.23$) • Calcio: ($p = 0.29$) • Colesterol total: ($p = 0.17$) • HDL: ($p = 0.10$) • TC/HDL: ($p = 0.56$) • Triglicéridos: ($p = 0.24$) <u>Resultados primarios y secundarios</u> No se encontraron diferencias en ninguno de los valores entre grupo VitD vs placebo después de 24 semanas: • Glucosa plasmática en ayunas (FPG): ($p = 0.42$) • Insulina en ayunas: ($p = 0.39$) • HbA1c: ($p = 0.31$) etc. Análisis ajustado por valores basales, edad, IMC, sexo o estación de reclutamiento, no diferencias • FPG: ($p = 0.42$) • HbA1c: ($p = 0.31$) etc. Análisis de caso completo, no diferencias Análisis subgrupos, no diferencias: Efectos adversos: Queso bien tolerado, no efectos secundarios No caso de hipercalcemia o hipercalcemia	Conclusión Aumento de 25(OH)D sin efecto en glucemia, en los índices de sensibilidad a la insulina o en la función de las células en sujetos con niveles bajos de VitD en riesgo de diabetes tipo 2. Conflicto interés 2 autores declaran los posibles conflictos, el resto declaran no tener conflictos de interés Declaran financiación limitaciones bajo número de participantes respecto al n° necesario parte de los sujetos tienen diabetes	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	RIESGO DE SESGO
Tepper et al. 2016 (118)	Diseño: ECA doble ciego controlado placebo (en título) Objetivos: Determinar el efecto de la suplementación con VitD en el nivel de 25(OH)D y su impacto en los marcadores de resistencia a la insulina e infección en hombres sin diabetes Localización y periodo de realización: Reclutamiento entre oct 2009 a nov 2010 Israel	Población: Hombres entre 20-65 años 25(OH)D < 50 nmol/L Intervención: VitD3 Comparación: placebo Resultados analizados: FPI PTH 25(OH)D Glucosa plasmática en ayunas Proteínas de encimas hepáticos Tiempo de seguimiento: 12 meses (seguimiento cada 6 meses)	Nº participantes/grupo: Total 132 Grupo placebo: 52 Grupo intervención: 78 Intervención grupo experimental: VitD3: 100 000 UI bimensual Intervención grupo control: Placebo idéntico en forma, textura, sabor, color Método enmascaramiento: Aleatorio, por el gerente de la clínica que no participa en estudio en ninguna de las fases. Proporción 3:2 (tratamiento/ placebo) Investigadores, coordinadores y personal cegados hasta el análisis Protocolo: NCT01016184 Pérdidas post aleatorización: 2 perdidos dejan seguimiento, ambos de grupo placebo	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Tasa cumplimiento 98.5 % Edad media: 47.52±11.84 años [25(OH)D] medio 38.89±8.64 nmol/L No diferencias en valores basales entre los dos grupos: edad (p=0.58), IMC (p=0.23), PAS (p=0.99), PAD (p=0.48), [25(OH)D] (p=0.64), PTH (p=0.73), glucosa (p=0.63), insulina (p=0.66), HOMAR-IR (p=0.61), HOMAR-β (p=0.89), y PCR (p=0.25) Resultados Ajustados niveles basales a edad, IMC, LDL, exposición al sol y actividad física. Grupos diferencias significativas a nivel de: insulina (p=0.038) y HOMA-IR (p=0.048) <u>A los 12 meses:</u> Grupo VitD: Biomarcadores estables Grupo control: insulina y HOMA_IR ↑ 16 % [25(OH)D. ↑ en ambos grupos Efectos adversos:	Conclusión La suplementación con VitD durante 1 año en hombres adultos tiene un impacto modesto pero significativo en los niveles de insulina y HOMA-IR. Necesidad de más estudios Conflicto interés Declaran financiación Autores no tienen conflictos de interés que declarara limitaciones no extrapolable, solo nivel socioeconómico alto y buena salud	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Sun et al. 2016 (117)	Diseño: ECA doble ciego, controlado con placebo Objetivos: Evaluar el efecto de la suplementación de VitD en la resistencia a la insulina, y si el efecto es independiente de la actividad física y la acumulación de grasas Localización y periodo de realización: Abril 2012- abril 2013	Población: Adultos japoneses sanos. Entre 20-69 años Intervención: VitD Comparación: Placebo Resultados analizados: IMC PA (S y D) Calcio ingerido VitD ingerida Tiempo de seguimiento: 12 meses	Nº participantes/grupo: Aleatorizados 96 - VitD: 48 (40) - Placebo: 47 (41) Intervención grupo experimental: VitD: 420 UI (3 tabletas) / día VitD3 Intervención grupo control: 3 tabletas/día placebo Método enmascaramiento: Registro (UMIN000007853) Sujetos estratificados por edad, sexo, Aleatorización mediante ordenador Cegamiento de asignación para participantes, investigadores y recolectores de datos Pérdidas post aleatorización: Total 14 - VitD: 8 (- Personal: 5 - Enfermedad: 3 - Placebo: 6 - Personal: 5 - Toma de alta cantidad VitD: 1	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales VitD: 48 (17 σ) Placebo: 47 (17 σ) Participación del 84.4 % No diferencias entre los grupos a nivel de: edad (p=0.87), sexo (p=0.55), IMC (p=0.73), PAS (p=0.73), PAD (p=0.85), VitD (p=0.8), etc. Resultados <u>[25(OH)D]</u> Grupo VitD: $\uparrow$ significativamente 25(OH)D vs placebo (p<0.01) - PTH $\downarrow$ significativa (p<0.01) <u>Otras variables:</u> IMC y grasa abdominal no diferencias en ninguno de los grupos después de 1 año Después de ajustes de edad, sexo, e IMC, se observaron diferencia entre los grupos a nivel de: 25(OH)D (p=<0.001) 1,25(OH)₂D (p<0.001) - PTH (p=0.031) - Glucosa (p=0.013) $\downarrow$ grupo VitD - HOMA-IR (p=0.046) $\downarrow$ grupo VitD No se encontraron diferencias a nivel de lípidos o marcadores inflamatorios Efectos adversos:	Conclusión La suplementación con VitD durante 1 año mejora significativamente la resistencia a la insulina de adultos japoneses sanos, independientemente del IMC y la actividad física. Los datos sugieren que mejorar el estado circulante de la VitD puede ser eficaz en la prevención de la diabetes tipo 2 en adultos japoneses. Conflicto interés Autores no tiene conflictos de interés Declaran financiación limitaciones no extrapolable a población general	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Osati et al. 2016 (116)	Diseño: ECA controlado doble ciego Objetivos: Investigar el efecto de los suplementos de VitD sobre el metabolismo de la glucosa y la insulina en personas no diabéticas no deficiencia de VitD Localización y periodo de realización: Abril –sept Irán	Población: Personas sanas con sobrepeso Con deficiencia VitD Intervención: VitD Comparación: placebo Resultados analizados: [25(OH)D] Dieta Tiempo de seguimiento: 8 semanas	Nº participantes/grupo: 210 sujetos con deficiencia severa VitD: 105 placebo: 105 Intervención grupo experimental: VitD: 50 000 UI semanal Intervención grupo control: Placebo similar con aceite de girasol Método enmascaramiento: Aleatorización a dos grupos Registro: IRCT201401122660N2 Pérdidas post aleatorización:	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Edad media: 38 años [25(OH)D] media 13 mg/dL, IMC medio: sobrepeso > 31±5 y 32±4 grupo VitD y placebo, respectivamente No diferencias entre los grupos en características basales: edad (p=1), IMC (p=0.3), VitD sérica (p=0.8) Resultados [25(OH)D] Grupo VitD ↑ significativo vs placebo (p<0.001) <u>Insulina</u> Cambios en peso y tamaño cintura en ambos grupos, aunque mayores en grupo VitD Grupo VitD mejoró significativamente indicadores de insulina, en todos ellos valores más bajos vs grupo placebo - FPI (p< 0.001) - Insulina a las 2 horas: (p< 0.001) - HOMA-IR (p< 0.001) - HOMA-β (p< 0.001) - HOMA-s (p< 0.001) Efectos adversos:	Conclusión Cuando se corrige la deficiencia de VitD se produce a una mayor sensibilidad a la insulina que es capaz de mantener significativamente la glucosa en el rango normal con niveles más bajos de insulina. Conflicto interés No se declaran limitaciones poco tiempo de seguimiento	Riesgo de sesgo alto

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Jorde et al. 2016 (111)	Diseño: ECA Objetivos: Evaluar si la suplementación con VitD a sujetos con prediabetes previene la progresión a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) Localización y periodo de realización: Entre 2008-2015 Noruega	Población: Sujetos entre 25-80 años con glucosa en ayunas alterada o tolerancia a la glucosa alterada. Excluidos: OGTT: glucosa en sangre en ayunas > 6.9 nmol/L o en 2 horas > 11 nmol/L se considera DM2 Intervención: VitD Comparación: placebo Resultados analizados: • 25(OH)D • Estado glucémico • Estado lipídico • Presión sanguínea Tiempo de seguimiento: Intervención 1 año Seguimiento 5 años	Nº participantes/grupo: • Grupo VitD: 256 (5 años: 116) • Placebo: 255 (5 años: 111) Intervención grupo experimental: VitD3 (colecalciferol 20 000 UI/semana) durante 5 años Intervención grupo control: Placebo con aceite de arachis, forma idéntica a intervención Método enmascaramiento: Aleatorizados (no estratificados) proporción 1:1 Registro: NCT00685594 Pérdidas post aleatorización: 50 grupo VitD y 45 grupo placebo	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Tasa de cumplimiento entre 95-99 % en ambos grupos en todas las visitas La tasa de abandono o cambio de situación (normal, prediabético o DM2) no presenta diferencias significativas entre los dos grupos a lo largo del seguimiento (5 años, visitas anuales) Características basales entre los grupos son presentan diferencias significativas Resultados <u>[25(OH)D]</u> Solo nivel de 25(OH)D y PTH presentan diferencias significativas entre valores basales y finales en el grupo de VitD y no en grupo placebo y al final entre grupo VitD vs placebo Comparación nivel basal vs final • 25(OH)D ↑ significativamente a los 5 años p<0.01 • PTH ↓ significativamente a los 5 años p< 0.01 Comparación final grupo VitD vs placebo • 25(OH)D ↑ significativamente a los 5 años p<0.01 • PTH ↓ significativamente a los 5 años p< 0.05 <u>Estrado glucémico</u> DM2: • Grupo VitD: 103 (40.2 %) • Grupo placebo: 113 (43.9 %) No diferencias significativas [RR 0.90 (0.69-1.18) p=0.45] Estado glucémico normal • Grupo VitD: 55 • Grupo placebo: 41	Conclusión El estudio no apoya la administración de VitD para la prevención de DM2 o para mejorar la resistencia a la insulina o la hiperglucemia. Si existe un efecto este es pequeño. Conflicto interés Declaran financiación Autores declaran ausencia de conflictos limitaciones poblaciones reclutadas dentro de otros estudios	Riesgo de sesgo alto

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				No diferencias significativas Prediabético (IFG o IGT) - Grupo VitD: 98 - Grupo placebo: 102 No diferencias significativas) $p=0.29$ Otras medidas: HbA1c, medidas de resistencia a insulina No diferencias significativas entre los grupos a los 5 años Solo QUICKI presenta un ligero aumento significativo en el grupo de VitD vs placebo a los 5 años [MA 0.006 (0.001-0.01) $p<0.05$] <u>Lípidos séricos</u> Principio del estudio dos grupos sin diferencias A los 5 años no diferencias Solo al año pequeña disminución en LDL en grupo VitD [MA -0.13 (-0.25 a -0.02) $p<0.05$] <u>Presión sanguínea</u> Principio del estudio dos grupos sin diferencias A los 5 años no diferencias Solo a los 4 años pequeña diferencia de PAS y PAD en grupo VitD - PAS: [MA -4.02 (-7.42 a -0.62) $p<0.05$] - PAD: [MA -2.42 (-4.30 a -0.54) $p<0.05$] <u>Análisis subgrupos</u> No se encontraron diferencias significativas entre subgrupos de sujetos con distinto valor de 25(OH) D entre VitD vs placebo al principio y a los 5 años Efectos adversos: Similares en ambos grupos: Mayoría eventos respiratorios (822 VitD vs 812 placebo) Eventos graves: 115 VitD vs 134 placebo. Mayoría cardiovascular Exclusión por cálculos renales: 2 VitD vs 1 placebo		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Mitchell et al. 2015 (112)	Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo Objetivos: Realizar una evaluación detallada del efecto de la administración de Ergocalciferol sobre el metabolismo de la glucosa y la insulina en personas sanas con bajo nivel de 25(OH)D Localización y periodo de realización: Junio 2006 a nov 2007 EE.UU.	Población: Sujetos sanos entre 18-45 años, cuando 25(OH)D $\leq$ 20 ng/ml Intervención: VitD Comparación: placebo Resultados analizados: HOMA-IR IMC Prueba de tolerancia de glucosa intravenosa (IVGTT) • Secreción insulina • Sensibilidad a la insulina Tiempo de seguimiento: 12 semanas (seguimiento 0, 4, 8 y 12 semanas)	Nº participantes/grupo: Aleatorizados 97 Total 90 • Grupo VitD: 45 (40) • Placebo: 52 (50) Intervención grupo experimental: Ergocalciferol en cápsulas 50 000 UI/semana + Calcio Intervención grupo control: Placebo idéntico + calcio Método enmascaramiento: Registro: NCT00491322 Aleatorización 1:1 por ordenador en bloques variados de 2, 4 y 6 Sujetos estratificados por sexo, nivel 25(OH)D, estado de glucosa Sujetos e investigadores cegados a la asignación Pérdidas post aleatorización: 7 no incluidos en análisis • Grupo VitD: 5 • Placebo: 2	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Características basales sin diferencias significativas entre grupos Adhesión al tratamiento: • Grupo VitD: 95 % toman el 100 % y 5 % omiten una dosis • Placebo: 94 % toman el 100 %, 4 % omiten 1 dosis y 2 % omiten 2 dosis Resultados <u>[25(OH)D]</u> ↑ significativo en grupo VitD vs placebo $p < 0.001$ No diferencias significativas en el incremento de 25(OH)D entre sujetos grupo VitD según estación ($p = 0.34$) <u>Medidas de glucosa</u> HOMA-IR: no diferencias entre grupos $p = 0.60$ HOMA-IR no diferencias intragrupo: • grupo de VitD: $p = 0.62$ • placebo: $p = 0.78$ insulina en ayunas: no diferencias, $p = 0.85$ glucosa en ayunas: no diferencias, $p = 0.69$ <u>Análisis post hoc</u> no encuentran asociación entre HOMA-IR y nivel 25(OH)D2 o D3 en grupo VitD <u>Análisis IVGTT</u> No diferencias significativas: • secreción insulina, $p = 0.48$ • sensibilidad a la insulina, $p = 0.52$ <u>Resultados metabólicos adicionales</u> No diferencias significativas en IMC, LDL, HDL o triglicéridos, etc. Efectos adversos:	Conclusión Los datos sugieren que un aumento en la concentración de 25(OH)D no mejora los parámetros metabólicos que predicen el desarrollo de diabetes tipo 2. En esta población. Conflicto interés Autores informan ausencia de conflictos de interés limitaciones no extrapolable, a población general, solo adultos jóvenes	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Barengolts et al. 2015 (110)	Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo Objetivos: Determinar la eficacia y seguridad de la VitD para mejorar la homeostasis de glucosa en veteranos afroamericanos con disglucemia e hipovitaminosis D Localización y periodo de realización: Chicago	Población: Veteranos afroamericanos entre 35-85 años IMC entre 28-39 kg/m² Glucosa en ayunas entre 95-125 mg/dL 25(OH)D entre 5-29 ng/ml Intervención: VitD Comparación: Resultados analizados: Sensibilidad a la insulina oral y a la glucosa Tiempo de seguimiento: 12 meses (seguimiento cada 3 meses)	Nº participantes/grupo: Aleatorizados 205 - Grupo VitD: 103 (87) - Placebo: 102 (86) Intervención grupo experimental: VitD3 (colecalciferol) 400 UI Intervención grupo control: Placebo Método enmascaramiento: Aleatorización 1:1 por ordenador Estratificación por: edad Protocolo: NCT01375660 Solo farmacéutico conocía aleatorización, investigadores y sujetos eran ciegos al tratamiento Pérdidas post aleatorización: Total 32 - Grupo VitD: 16 - Placebo: 16	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Características basales entre los grupos fueron similares sin diferencias significativas. Las características basales del grupo que abandona son similares al grupo que continua. Cumplimiento similar en ambos grupos 77 % placebo y 76 % VitD (p=0.736) Resultados <u>25(OH)D</u> 1 en ambos grupos a los 12 meses, Diferencia del aumento significativa entre grupo VitD vs placebo (p<0.001) <u>Índices glucémicos</u> No se producen diferencias intragrupo (basal vs final) o entre grupos (VitD vs placebo) a nivel de IMC, PA, glucosa circulante, insulina y C-peptido. Mejora de la sensibilidad a la insulina en el grupo de VitD no produjo diferencias entre los grupos a nivel de HbA1c, incidencia de diabetes o reversión a la glucemia normal. Sujetos con valores iniciales de 25(OH)D < 20 ng/ml no varía resultados <i>Análisis post hoc:</i> de sujetos con glucosa basal alterada en ayunas no muestra diferencias significativas, pero si una mejora en grupo VitD. Efectos adversos: No efectos secundarios considerados al tratamiento	Conclusión El ensayo no proporciona evidencia de que la reposición de dosis alta de VitD D2 durante 12 meses mejore los resultados glucémicos clínicamente relevantes en sujetos con prediabetes e hipovitaminosis D Conflicto interés Declaran financiación Declaran ausencia conflicto interés limitaciones no generalizable	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Oosterweff et al. 2014 (115)	Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo Objetivos: Evaluar el efecto de la suplementación con VitD sobre la sensibilidad a la insulina y la función de las células β en inmigrantes no occidentales en los Países Bajos Localización y periodo de realización: Ámsterdam Agosto 2009 a mayo 2011	Población: Inmigrantes no occidentales con riesgo de diabetes tipo 2 Entre 20-65 años IMC ≥ 27 Intolerancia a glucosa 25(OH)D < 50 nmol/L Intervención: VitD Comparación: placebo Resultados analizados: Función células β pancreáticas Sensibilidad a la insulina Sensibilidad a la glucosa Tiempo de seguimiento:	Nº participantes/grupo: Aleatorizados 130 - VitD: 65 (53) - Placebo: 65 (57) Intervención grupo experimental: VitD: 1200 UI de D3/día + calcio Intervención grupo control: Placebo idéntico + calcio Método enmascaramiento: Registro: NTR1827 Aleatorización en bloques de 20 estratificados por sexo. Bloques de 1:1 Farmacéutico independiente del estudio clínico hace aleatorización Datos enmascarados hasta ser analizados Análisis por intención de tratar Pérdidas post aleatorización: Abandono por distintos motivos - VitD: 12 - Placebo: 8	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales 85 % termina el estudio Los grupos son similares sin diferencias significativas a excepción de: - Consumo de alcohol mayor en placebo ($p=0.03$) - Índice de Stumvoll: mayor grupo VitD ($p=0.02$) - HbA1c, menor en grupo VitD ($p=0.004$) - NGT mayor en grupo VitD ($p=0.002$) - IFG + IGT menor en grupo VitD ($p=0.05$) Resultados [25(OH)D] $\uparrow$ en grupo VitD vs placebo con diferencias significativas: [IC 95 % (32-44) $p<0.001$] PTH $\downarrow$ grupo VitD ($p=0.03$) <u>Medidas glucosa</u> Antes de la intervención: Diagnóstico de diabetes en el 11 % sujetos 49 % tolerables a la glucosa 40 % intolerancia a la glucosa Análisis después tratamiento: - IFG [$p=0.35$] no significativo - IGT [$p=0.53$] no significacion - DM2 [$p=0.28$] no significativo - NGT [$p=0.001$] significativo - IFG e IGT [$p=0.006$] significativo	Conclusión El metabolismo de la glucosa no mejora con el suplemento de vit D en población con alto riesgo de diabetes y bajo nivel de 25(OH)D. sin embargo, el análisis de subgrupos muestra una mejora en el índice insulínogénico en sujetos sin diabetes y con [25(OH)D] ≥ 60 nmol/L. Conflicto interés Dos autores declaran los posibles conflictos y resto declara ausencia Declaran la financiación del estudio sin que esta intervenga en ninguna de las fases limitaciones alto grado de abandono no extrapolable a población general	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>Análisis ajustados</u> Por sexo, edad e IMC Después de la intervención: no se producen cambios significativos en: • IFG [OR 0.65 (0.02-18.3) p=0.81] • IGT [OR 1.11 (0.44-2.80) p=0.83] • DM2 [OR 0.89 (0.24-3.39) p=0.87] • NGT [OR 0.89 (0.43-1.84) p=0.76] • IFG e IGT [OR 4.78 (0.34-67.04) p=0.25] <u>Análisis post hoc</u> No interacción con sexo No cambios por niveles basales de: 25(OH)D, glucosa tolerada alterada, glucosa en ayunas <u>Variables secundarias</u> [calcio] no diferencias p=0.20 [Colesterol] p=0.25 HbA1c: Diferencias antes de intervención y Sin cambio al final HOMA-IR, ISI, Stumvoll, no diferencias Análisis post hoc con exclusión sujetos con diabetes: variables sensibles a la insulina no varían Efectos adversos: Suplementos bien tolerados Efectos adversos incluyeron náuseas, estreñimiento y picazón No hubo eventos graves		

Anexo 5.2.6 Renal

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
McMullan et al. 2017 (104)	Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo Objetivos: Evaluar los efectos del ergocalciferol en la activación sistémica del sistema renina angiotensina (RAS, en inglés) en sujetos con sobrepeso u obesidad con déficit de VitD Localización y periodo de realización: EE.UU. (Boston) Reclutamiento entre 2011-2014	Población: Personas con sobrepeso u obesas ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) con déficit de VitD ($25(OH)D \leq 20 \text{ ng/ml}$), sin hipertensión Intervención: Ercocalciferol Comparación: placebo Resultados analizados: RAS específico de riñón RAS sistémico PA sistólica y diastólica 25(OH)D Análisis de sensibilidad Tiempo de seguimiento: 8 semanas 3 visitas (referencia, control 4 semanas y final 8 semanas)	Nº participantes/grupo: 489 reclutados; 93 cumplen criterios y son aleatorizados VitD: 46 Placebo: 47 Intervención grupo experimental: Ergocalciferol 50 000 UI/ semana Intervención grupo control: Placebo físicamente igual al tratamiento (vista, olfato y peso) Método enmascaramiento: Aleatorización oculta 1:1 estratificada por raza y sexo Aleatorización mediante ordenador Cegamiento de investigadores, sujetos, evaluadores de resultados y analizadores de datos. Calculo del tamaño de la muestra, potencia estadística 80 % Pérdidas post aleatorización: Total 9: VitD: 3 Placebo: 6	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales 93 aleatorizados, terminan 84 (43 VitD y 41 placebo) Edad media: 37 ± 12 años IMC medio: $33.9 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$ Sexo: 67 % ♀ Raza: 33 % negra [25(OH)D] media: $14.5 \pm 5.5 \text{ ng/ml}$ PA media: $118/77 \pm 10/8 \text{ mmHg}$ Tasa estimada de filtrado glomerular media (TEFG): $108 \pm 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ No hay diferencias significativas en cuanto a las características basales entre los grupos Resultados [25(OH)D] Grupo VitD: ↑ significativamente vs basal: - Inicio (14.7 ± 5.4) a 4 semanas (27.8 ± 8.1) a 8 semanas (30.3 ± 7.5) Grupo placebo: ↑ no significativo vs basal: - Inicio (14.3 ± 5.6) a 4 semanas (16.8 ± 15.5) a 8 semanas (17.4 ± 18.8) Diferencias significativas entre los grupos a las 4 y 8 semanas ($p < 0.0001$) Sujetos que pasan a no déficit de VitD: Grupo VitD: 95 % Grupo placebo: 22 % Diferencia significativa $p < 0.0001$	Conclusión No se encontró ningún efecto de la suplementación con VitD sobre la actividad de RAS o PA en personas con déficit de VitD y sobrepeso Conflicto interés Declaran financiación Declaran los posibles conflictos de interés Sesgos Bajo riesgo de sesgo de selección, aunque el investigador que administra el tratamiento conoce la asignación) Limitaciones Seguimiento corto Aplicabilidad Población relativamente joven (reclutamiento selectivo)	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>RAS</u> • Específica de riñón No diferencias significativas en ninguno de los grupos entre basal y 8 semanas Grupo VitD • Inicio (33.9 ± 56.1 ml/min/1.73 m^2) 8 semanas (35.7 ± 47.7 ml/min/1.73 m^2), $p=0.83$ Grupo placebo • Inicio (37.3 ± 46.9 ml/min/1.73 m^2) 8 semanas (35.9 ± 26.2 ml/min/1.73 m^2), $p=0.78$ • RAS sistemática No diferencias significativas entre los grupos a las 8 semanas, $p=0.72$ • RAS por renina plasmática No diferencias significativas entre basal vs 8 semanas: Grupo VitD • Inicio (0.34 ± 0.37 ng/ml/hora) a 8 semanas (0.36 ± 0.44 ng/ml/hora), $p=0.72$ Grupo placebo • Inicio (0.42 ± 0.44 ng/ml/hora) a 8 semanas (0.44 ± 0.80 ng/ml/hora), $p=0.85$ • Niveles séricos de angiotensina II (AngII). No diferencias significativas <u>PA</u> No diferencias <u>Análisis de sensibilidad</u> Cambios individuales en RAS o PA en valores basales o a las 8 semanas no se correlacionan con cambios en [25(OH)D] Efectos adversos: No se registran efectos adversos graves Efectos adversos menores no presentan diferencias entre los grupos VitD vs placebo El efecto más común fue la molestia abdominal: Grupo VitD: 5 Grupo placebo: 4		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Nygaard et al. 2014 (105)	Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo Objetivos: Investigar si el tratamiento con una dosis diaria de colecalciferol en adultos sanos afecta al metabolismo mineral, especialmente en la excreción urinaria de calcio Localización y periodo de realización: Dinamarca Reclutamiento invierno 2009- enero 2010 y diciembre 2010- enero 2011. Verificación CONSORT Protocolo disponible NCT00952562	Población: >18 años e insuficiencia de VitD ($25(\text{OH})\text{D} \leq 50 \text{ nmol/L}$) Intervención: Vi D Comparación: Placebo Resultados analizados: Vi D: 25(OH)D 1,25(OH)2D Fosforo (P): Fosfatasa alcalina total Fosfatasa alcalina específica Factor crecimiento fibroblastos 23 (FGF-23) Calcio (Ca) Efectos adversos Tiempo de seguimiento: 16 semanas Seguimiento a las 4,8 y 12 semanas	Nº participantes/grupo: Seleccionados: 107 Aleatorizados 55 Grupo VitD: 25 Grupo placebo: 25 Intervención grupo experimental: Colecalciferol 3000 UI/día Intervención grupo control: Placebo envases idénticos Método enmascaramiento: Aleatorización por ordenador Participantes y proveedores cegados Análisis de datos no cegados Pérdidas post aleatorización: Total 10 Grupo VitD: 3 Grupo placebo: 7	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Análisis de 40 sujetos (grupo VitD 22 y grupo placebo 18) Solo una pequeña diferencia significativa en el nivel de Ca ionizado entre el grupo de VitD vs placebo ($p=0.006$) Resto de parámetros sin diferencias significativas Resultados <u>Comparación niveles basales vs final</u> - Grupo VitD: - Aumentos en final vs basal estadísticamente significativas en: [media (IC95 %)p] 25(OH)D: [57.39 (48.78-66) $p<0.0001$] 1,25(OH)2D: [35.55 (18.03-53.06) $p<0.0004$] - FGF-23: [4 (0.77-7.23) $p<0.018$] - Ca urinario: [1.17 (0.25-2.08) $p<0.016$] Disminución significativa en final vs basal en: - Fosfatasa alcalina total: [-3.63 (-0.86 a -6.40) $p<0.013$] Grupo placebo 25(OH)D: [4.69 (0.23-9.14) $p<0.040$] - Ca urinario: [1.24 (0.58-1.90) $p<0.001$] <u>Comparación niveles finales entre grupos</u> Solo diferencias significativas a favor del grupo de VitD en: 25(OH)D: [-52.70 (-62.19 a -43.22) $p<0.0001$], aumento de 186 % vs 14 % 1,25(OH)2D: [-46.60 (-69.09 a -24.11) $p<0.0002$], aumento de 28 % vs -8 % <u>Análisis de sensibilidad</u> No se producen cambios Efectos adversos: 2 sujetos abandonaron el estudio del grupo de VitD por náuseas y dolor abdominal leve	Conclusión La suplementación con colecalciferol de 3000 UI/día durante 16 semanas aumenta de forma significativa los niveles de VitD en comparación con placebo. El FGF-23 aumenta en el grupo de VitD pero no de forma significativa en relación el placebo. No hay cambios en la excreción de Ca urinario. Conflicto interés Declaran financiación que no tiene que ver con el desarrollo, análisis y publicación del documento. Declaran los conflictos de interés limitaciones bajo poder estadístico Seguimiento limitado Aplicabilidad Se restringe a sujetos que trabajan en el hospital	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Gallagher et al. 2014 (103)	Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo. Análisis de estudio VIDA Objetivos: Evaluar la incidencia de hipercalcemia e hipercalcemia en mujeres mayores postmenopáusicas que reciben suplemento con VitD y Ca Localización y periodo de realización: Inscripción invierno-primavera 2007-2008 EE.UU. (Nebraska)	Población: Mujeres postmenopáusicas, con insuficiencia de VitD (25(OH)D $\leq$ 20 ng/ml) Intervención: VitD3 y Ca Comparación: Placebo y Ca Resultados analizados: [25(OH)D] [PTH] Ca en orina (hipercalcemia) Ca en suero (hipercalcemia) Tiempo de seguimiento: 1 año Seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses	Nº participantes/grupo: 163 mujeres blancas aleatorizadas 147 completan resultados 8 grupos de aleatorización. (grupo VitD 142 vs placebo 21) 400 UI: 20 800 UI: 21 1600 UI: 20 2400 UI: 21 3200 UI: 20 4000 UI: 20 4800 UI: 20 - Placebo: 21 Intervención grupo experimental: VitD: [25(OH)D] + distintas dosis Ca en todos los grupos 400 UI 800 UI 1600 UI 2400 UI 3200 UI 4000 UI 4800 UI Intervención grupo control: Placebo + calcio Método enmascaramiento: Aleatorización por ordenador en bloques de 8 y 16 mediante valor 25(OH)D $<$ 0 $\geq$ 15 ng/ml Mujeres, proveedores, investigadores y evaluadores son cegados a la asignación Pérdidas post aleatorización: 5 pérdidas	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales No hay diferencias significativas entre los 8 grupos en las características basales Edad media: 63$\pm$7.3 años Ca orina 24 horas: 141$\pm$67 mg [25(OH)D]: 15.3$\pm$3.7 ng/mL [1,25(OH)2D]: 45.2$\pm$18 ng/mL Resultados Adherencia media al tratamiento de VitD fue de 94 % Adherencia media al tratamiento de Ca fue de 91$\pm$18 % [25(OH)D]: 15.3$\pm$3.7 ng/ml aumento de dosis con dosis más alta de VitD (4800 UI) a 45 ng/ml <u>Ca sérico</u> Ca sérico basal 9.47 mg/dl aumenta a 9.52, p=0.13 No se asoció significativamente los episodios de hipercalcemia (20 episodios en 14 mujeres) con la dosis de VitD o el nivel sérico de 25(OH)D Hipercalcemia transitoria y no produce reducción de Ca o VitD <u>Ca en orina 24 horas</u> Ca en orina basal 141 mg aumenta a 185, p<0.0001 No hubo asociación significativa entre los episodios de Hipercalcinuria (88 episodios en 48 mujeres) y la dosis de VitD o el nivel sérico de 25(OH)D <u>Análisis modelo efectos mixtos</u> Ajustes por tiempo: la interacción dosis/tiempo no fue significativa en: - Ca en orina (p=0.20) - Ca en suero (p=0.17) Ca en orina en 24 horas. Fue significativo más bajo en todos los puntos de tiempo (p>0.0001), pero no hay diferencias entre ellos. Los niveles de Ca en orina no cambiaron significativamente con la dosis de VitD <u>PTH</u> La PTH media disminuyó al final del estudio, mientras que el suero y el Ca en orina a 24 horas aumentaron	Conclusión Los episodios de hipercalcemia o hipercalcemia son eventos frecuentes en mujeres postmenopáusicas con suplemento de VitD y Ca. Los eventos no están relacionados con la dosis de vida D o el nivel de 25(OH) D sérico. Todavía no se sabe, si estos efectos son producidos por el suplemento de Ca o combinado con VitD. Es recomendable antes de comenzar con suplementos de Ca o VitD medir el Ca en sangre y orina y realizar una medición a los 3 meses de seguimiento. Conflicto interés Declaran la financiación del estudio y declaran los posibles conflictos de interés. limitaciones Análisis post-hoc El grupo control también recibe Ca, por tanto, no es posible conocer si la hipercalcemia en este grupo se debe exclusivamente al Ca Aplicabilidad Población específica, no generalizable	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>Análisis modelo multivariante</u> Edad y nivel de Ca en orina inicial son predictores significativos de hipercalcemia. ↑ 1 año edad ↓ 23 % riesgo de Ca en orina 24 horas > 400 mg: • [OR 0.77 (0.67-0.90), p=0.0007] ↑ 1 mg Ca en orina 24 horas ↑ 3 % riesgo Ca orina > 400 mg: • [OR 1.03 (1.02-1), p=] <u>Análisis sensibilidad y especificidad mediante curva ROC</u> Sitúa el punto de corte basal del Ca en orina > 132 mg Sensibilidad 87.2 % Especificidad 70.1 % Área [0.85 (0.78-0.92)] <u>Modelo de regresión logística</u> Sujeto Ca orina basal > 132 mg tiene un riesgo de 15 veces mayor de tener Ca orina ≥ 300 mg durante el estudio vs sujeto con Ca orina inicial ≤ 132 mg • [OR 15.3 (5.44-43.01) p<0.0001] ↑ 1 año edad ↓ riesgo 10 % • [OR 0.90 (0.84-0.97) p=0.0044] Si ↑ el punto de corte de Ca en orina ↑ riesgo. Ejemplo, punto corte ≥ 180 mg: • [OR 18.1 (6.7-49.2) p<0.0001] Efectos adversos: 11 eventos adversos graves en 11 mujeres • 3/11 severos: diverticulitis, insuficiencia cardíaca congestiva y fractura de tibia y peroné • 7/11 moderados: angina, síncope, cirugía de cadera. Fractura radial, exacerbación de EPOC, accidente cerebrovascular y tiroidectomía parcial Aumento pequeño pero significativo de creatinina sérica: • [0.068 mg (0.041-0.096) p>0.0001]		

Anexo 5.2.7 Efecto en infecciones

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Ginde et al. 2017 (89)	Diseño: ECA en fase II controlado, doble ciego de grupo paralelo Objetivos: Evaluar la eficacia y la seguridad de la administración de suplementos de VitD3 en dosis altas durante 12 meses para reducir la incidencia y la gravedad de la infección respiratoria aguda (IRA) en residentes mayores institucionalizados. Localización y periodo de realización: EE.UU. (Colorado) Reclutamiento entre junio 2010 y enero 2014 Registro en NCT01102374	Población: Sujetos ≥ 60 años que viven en residencias de ancianos (exclusión de sujetos con niveles ≥ 40 ng/ml) Intervención: VitD3 dosis altas Comparación: VitD3 dosis estándar Resultados analizados: Nº total de IRA • Inferiores • superiores Secundarios: • visitas a urgencias • hospitalizaciones • tiempo hasta primer IRA • incidencia de otras infecciones Cambios en niveles [25(OH)D] Resultados de seguridad: • hipercalcemia • caídas • fracturas • cálculos renales • hospitalizaciones • muerte Tiempo de seguimiento: 12 meses (visitas a los 3, 7 y 11 meses)	Nº participantes/grupo: Elegibles; 1055 Aleatorizados: 107 Grupo alta dosis: 55 Grupo estándar: 52 Intervención grupo experimental: Dosis alta: equivale a 3000-4000 UI/día Dosis oral mensual de 100 000 UI en grupo que ya están tomando IU de forma rutinaria Intervención grupo control: Dosis estándar: 400-1000 UI/día Placebo mensual en grupo que ya está tomando 400-1 000 IU de forma rutinaria y dosis oral mensual de 12 000 en pacientes que toman menos de 400 IU día Método enmascaramiento: Aleatorización en dos grupos por la farmacia, en bloque permutados de 4 a 8 Registro en NCT01102374 Dos capsulas iguales en tamaño, peso, color, olor, textura y sabor Personal del estudio, evaluadores de resultados, participantes y médicos estaban cegados a la asignación, la secuencia de asignación y el nivel inicial de [25(OH)D] Calculo del tamaño de la muestra (100 por grupo) Pérdidas post aleatorización:	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Pequeñas diferencias entre los grupos a nivel basal Grupo alta dosis: mayor IMC, EPOC y diabetes Grupo dosis estándar: mayor asma, enfermedad coronaria y demencia [25(OH)D], similar en los dos grupos aproximadamente 23 ng/ml Resultados [25(OH)D] Aumentaron tanto en el grupo de alta dosis como en la dosis estándar, aunque en grupo dosis altas es significativamente mayor ($p < 0.001$) Eficacia Incidencia de IRA significativamente menor en grupo dosis altas, Índice tasa incidencia (ITI): • [ITI 0.60 (0.38-0.94), $p=0.02$] IRA tracto superior: • [ITI 0.52 (0.31-0.90), $p=0.02$] Infección en piel: • [ITI 0.32 (0.13-0.80), $p=0.02$] Resto de variables no presentan diferencias significativas entre los dos grupos: • IRA tracto inferior ($p=0.64$), • Hospitalización por IRA ($p=0.26$) • Infección tracto urinario ($p=0.10$) • Otras infecciones ($p=0.80$) Análisis de subgrupos (post-hoc) IRA Incidencia significativamente menor en grupo D altas vs D. estándar en los siguientes grupos: • Basal VitD < 400 UI/día • [25(OH)D] basal ≥ 20 ng/ml • Nº dosis ≥ 11 • Edad ≥ 80 años • Tener EPOC • Tener Demencia • Filtración glomerular ≥ 60 ml/min/1.73 m²	Conclusión Suplementación mensual de altas dosis de VitD redujo la incidencia de IRA, pero aumento el número de caídas, sin aumentó de fracturas en residentes mayores. Los resultados necesitan confirmación por ECA más amplio, e idealmente usando dosis diaria para minimizar el riesgo de caídas tiene potencial beneficio en la prevención de IRA en población institucionalizada. Conflicto interés Declaran financiación, los patrocinadores no desempeñaron ningún papel en el estudio a nivel de diseño, métodos, reclutamiento, recopilación de datos, análisis o interpretación. Los autores declaran ausencia de conflictos de interés limitaciones tamaño necesario muy inferior al reclutado Diferencias en las características basales lo que indica fallos en la aleatorización No existe un grupo control verdadero Resultados no extrapolables a población general Sujetos con y sin déficit de vitamina D	Riesgo de sesgo medio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				Caídas Incidencia alta de caídas en grupo D. alta vs D. estándar, en los grupos: • Basal VitD $\geq$ 400 UI/día • N° dosis $\geq$ 11 • Edad $<$ 80 años • Tener Demencia • IMC $\geq$ 25 kg/m² Efectos adversos: <u>Seguridad</u> No se encontró incidencia de hipercalcemia, cálculos renales e hipervitaminosis en ninguno de los grupos Proporción de hospitalizados y muerte alto en los dos grupos, pero sin diferencias: • Hospitalización: D. alta 46 % vs D. estándar 43 % • Muerte: D. alta 22 % vs D. estándar 21 % Dosis alta: mayor incidencia de caídas con diferencias significativas vs Dosis estándar: • [IT] 2.33 (1.49-3.63), $p < 0.001$ Resto de variables no presentan diferencias significativas entre los dos grupos: • fracturas ($p=0.31$), • Hospitalización ($p=0.66$) • muerte ($p=0.27$)		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Martineau et al. 2015 (91)	Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo Objetivos: Evaluar si la adicción de suplemento de VitD3 mediante dosis de bolo intermitente administrada cada 2 meses por un año ofrecía una protección superior contra las infecciones respiratorias aguda en comparación con la atención estándar Localización y periodo de realización: Reino Unido Protocolo NCT01069874	Población: Residentes y cuidadores de residencias de ancianos Intervención: VitD3 Comparación: placebo Resultados analizados: • Tiempo hasta 1º IRA • Duración de síntomas • Asistencia médica no programada • Uso de antibióticos • Uso medicamentos venta libre • Calidad de vida • Resultados económicos en salud (AVACA) • Incidencia eventos adversos Tiempo de seguimiento: 1 año • muestras 2 y 12 meses • cuestionarios: 2,6 y 12 meses	Nº participantes/grupo: 277 elegibles 240 aleatorizados: • 137 grupo VitD (115 residentes y 22 cuidadores) • 103 grupo control (79 residentes y 24 cuidadores) Intervención grupo experimental: <u>Cuidadores:</u> total 6 x 3 (120000 UI) de VitD3, uno cada 2 meses (≈ dosis diaria 50 µg = 2000 UI) <u>Residentes:</u> 6 x 2.4 mg (96 000 UI) de VitD3, uno cada 2 meses + 10 µg (400 UI) de VitD3 diaria (≈ dosis diaria 50 µg = 2000 UI) Intervención grupo control: <u>Cuidadores:</u> 6 x placebo uno cada 2 meses (≈ nada dosis diaria) <u>Residentes:</u> 6 x placebo uno cada 2 meses + 10 µg (400 UI) de VitD3 diaria (≈ dosis diaria 10 µg = 400 UI)	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Características clínicas y demográficas similares en ambos grupos, sin diferencias significativas Mayoría presentaban estado inadecuado de VitD ([25(OH)D] sérica < 75 nmol/L) Resultados <u>Todas las IRA</u> No diferencias significativas en ninguna de las mediciones: Tiempo medio hasta primara IRA: p= 0.34 Proporción de sujetos con ≥ 1 IRA: p= 0.52 Tasa de IRA por participante/año: p= 0.37 Mediana de duración de síntomas de IRA en días: p= 0.21 <u>IR tracto inferior</u> No diferencias significativas en ninguno de las mediciones: • Tiempo medio hasta primara IRA: p= 0.57 • Proporción de sujetos con ≥ 1 IRA: p= 0.72 • Tasa de IRA por participante/año: p= 0.77 • Mediana de duración de síntomas de IRA en días: p= 0.70 • Mediana de la puntuación máxima de síntomas (escala Macfarlane): p= 0.27	Conclusión La adicción de suplementos de VitD en dosis en bolo intermitente a la dosis estándar aumento el nivel de VitD tanto en residentes como en cuidadores, pero aumento el riesgo de IR del tracto superior. Los resultados sugieren que los bolos intermitentes son menos efectivos que dosis diarias para prevención de IRA. Conflicto interés Declaran financiación y declaran ausencia de intervención Declaran ausencia de conflictos de interés limitaciones Infección respiratoria aguda determinada autoreportada (registro en un diario); solo se verificaron un subgrupo de pacientes con y sin síntomas reportados Dudas sobre aplicabilidad Inclusión de sujetos con y sin déficit de vitamina D	Riesgo de sesgo medio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
			Método enmascaramiento: Aleatorización 1:1 Asignación al tratamiento oculto a participantes y personal del estudio Cálculo NTT 108 para una potencia del 80 % Análisis por intención de tratar y significación al 5 % Pérdidas post aleatorización:	<u>IR tracto superior</u> Solo diferencias significativas a nivel de tiempo medio de la aparición de la primera IRA, siendo mayor riesgo y mayor media de duración de los síntomas en el grupo de suplemento activo: - Tiempo medio hasta primara IRA: $p=0.039$ [1.48 (1.02-2.16)] - Proporción de sujetos con ≥ 1 IRA: $p=0.055$ - Tasa de IRA por participante/año: $p=0.10$ - Mediana de duración de síntomas de IRA en días: $p=0.005$ [1.34 (1.09-1.65)] - Mediana de la puntuación máxima de síntomas (escala Macfarlane): $p=0.30$ <u>[25(OH)D]</u> Aumenta de forma significativa tanto en grupo activo como grupo control Grupo VitD: basal vs 12 meses [40.4 nmol/L (36-44.7) $p<0.001$] Grupo control: basal vs 12 meses [14.9 nmol/L (10.5-19.3) $p<0.001$] Diferencias significativas entre los aumentos: [25.7 nmol/L (20.6-30.7) $p<0.001$] <u>[Ca]</u> No diferencias significativas a los 12 meses entre los dos brazos ($p=0.21$) <u>Otras variables</u> No existían diferencias significativas entre los grupos: Asistencia médica - Tiempo medio hasta primara IRA: $p=0.38$ - Proporción de sujetos con ≥ 1 IRA: $p=0.76$ - Tasa de IRA por participante/año: $p=0.44$ Antibióticos - Tiempo medio hasta primara IRA: $p=0.18$ - Proporción de sujetos con ≥ 1 IRA: $p=0.42$ - Tasa de IRA por participante/año: $p=0.50$		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				Medicamentos venta libre • Tiempo medio hasta primara IRA: $p=0.12$ • Proporción de sujetos con ≥ 1 IRA: $p=0.21$ • Tasa de IRA por participante/año: $p=0.37$ Calidad de vida • Puntuación media índice EQ5D: $p=0.64$ • % problema de movilidad: $p=0.27$ • % problema de autocuidado: $p=0.79$ • % problema de actividad habitual: $p=0.33$ • % dolor / molestia: $p=0.54$ • % ansiedad / depresión: $p=0.76$ • Puntuación media de EQ5D VAS: $p=0.73$ Riesgo de ausencia laboral por IRA • Tiempo medio hasta 1º ausencia laboral debido a IRA, días: $p=0.74$ • % participantes que faltan ≥ 1 día de trabajo: $p=0.52$ • Tasa de días de trabajo perdido por IRA por año: $p=0.44$ Resultados económicos en salud La probabilidad de que la intervención activa sea rentable para la prevención de la IRA es inferior al 60 % con una disposición realista a pagar $\approx$ £ 20 000 por un QALY		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>Análisis de subgrupos</u> Solo el grupo de suplemento presentaba mayor riesgo en residentes en IR tracto superior, pero no en cuidadores. No se observa ninguna otra diferencia. Residentes (n = 194) (grupo activo 115 vs control 79) • Tiempo medio hasta 1º IRA, días: p= 0.48 • Tiempo medio hasta 1º IR tracto superior, días: [1.58 (1.02-2.43) p=0.039] • Tiempo medio hasta 1º IR tracto inferior, días: p=0.85 Cuidadores (n = 46) (grupo activo 22 vs control 24) • Tiempo medio hasta 1º IRA, días: p= 0.42 • Tiempo medio hasta 1º IR tracto superior, días: p=0.67 • Tiempo medio hasta 1º IR tracto inferior, días: p=0.09 Efectos adversos: Eventos graves 47 eventos adversos graves (39/240 sujetos totales) Los eventos adversos no se atribuyeron a la medicación No murió ningún sujeto Eventos no graves 1132 eventos no graves (221/240 sujetos totales) Eventos distribuidos homogéneamente entre los dos brazos		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Simpson et al. 2015 (93)	Diseño: ECA piloto CIPRIS ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo Objetivos: Evaluar la eficacia en la reducción de la frecuencia, duración y gravedad de las infecciones agudas (IA) en sujetos con suplemento de VitD3 Localización y periodo de realización: Australia Reclutamiento entre marzo-junio 2012 Registro NCT01549938 Registro australiano ACTRN12612000054819	Población: Controles sanos representativos de la población general > 18 y menores de 60 años Intervención: VitD3 Comparación: placebo Resultados analizados: IA, Efectos adversos, niveles de Ca y fósforo Tiempo de seguimiento: Seguimiento medio 16.4 semanas	Nº participantes/grupo: 173 accedieron al cuestionario 52 no elegibles 89 no datos participantes 34 adultos - grupo VitD: 18 - grupo placebo: 16 Intervención grupo experimental: 20 000 UI/semanal de colecalciferol (≈ 3000 UI/día) Intervención grupo control: Placebo idéntico al tratamiento Método enmascaramiento: Aleatorización al azar 1:1 mediante ordenador realizado por persona ajena al estudio Todo personal de CIPRIS así como los participantes fueron cegados al tratamiento hasta la conclusión del seguimiento. Métodos CONSORT Registro NCT01549938 Registro australiano ACTRN12612000054819 Pérdidas post aleatorización: Dos se retiraron y se incluyeron otros dos	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales N = 32 Tiempo de seguimiento no presenta diferencias significativas entre los dos grupos (p=0.10) Se registraron 98 infecciones, en su mayoría IR, y sin diferencias entre los grupos Total sujetos, mayoría mujeres, nacidos en Australia y con edad media de 32 años. No existen diferencias significativas entre los dos grupos en las características basales, a excepción del valor de 25(OH)D con valores significativamente menores en el grupo de VitD: Media [25(OH)D]: (p=0.04) - grupo VitD: 60.5 nmol/L - grupo placebo: 76.4 nmol/L Resultados <u>Predictores de infección</u> El análisis sobre el riesgo, duración y gravedad de la infección no presentan diferencias significativas entre los dos grupos. Probabilidad de infección no diferencias significativas entre los grupos [OR 0.53 (0.04-6.51)] Nº infecciones es menor en grupo de VitD pero no presentaba diferencias significativas (p=0.17) - Grupo VitD: [media 2.01 (1.12-2.89)] - Grupo placebo: [media 3.01 (1.87-4.15)] El análisis no ajustado o ajustado por (edad, sexo, fumar y actividad física) del riesgo de todas las infecciones o las vistas en clínicas, para todas las personas no presenta diferencias significativas: Todas las infecciones: - No ajustado: [0.83 (0.53-1.31) p=0.42] - Ajustada: [0.80 (0.50-1.30) p=0.37] Infecciones vistas en clínica: - No ajustado: [0.86 (0.50-1.50) p=0.60] - Ajustada: [0.87 (0.52-1.46) p=0.60]	Conclusión Los resultados sugieren un efecto protector significativo del tratamiento con VitD contra en riesgo de infecciones agudas en sujetos con déficit de VitD. El efecto perdura en el análisis por variables de confusión. Necesidad de estudios más amplios y graduación de dosis para lograr una reducción en el riesgo de infecciones agudas Conflicto interés Los autores declaran ausencia de conflicto de interés Declaran la financiación del estudio limitaciones ensayo piloto tamaño muestral muy limitado	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>El análisis por nivel basal de 25(OH)D.</u> Se muestra un efecto protector en pacientes con tratamiento que presentaban deficiencia de 25(OH) D basal. Efecto más fuerte al establecer umbral en 40 nmol/L que se atenúa en 50 nmol/L y desaparece a partir de 60 nmol/L: <u>≤ 40 nmol/L:</u> • Todas las infecciones – No ajustado: [0.56 (0.32-0.96) p=0.036] – Ajustada: [0.41 (0.22-0.78) p=0.007] • Infecciones vistas en clínica – No ajustado: [0.27 (0.07-1.00) p=0.05] – Ajustada: [0.26 (0.06-1.17) p=0.079] <u>≤ 50 nmol/L:</u> solo el análisis de todas las infecciones no ajustadas da diferencias significativas: • Todas las infecciones – No ajustado: [0.61 (0.38-0.98) p=0.043] – Ajustada: [0.68 (0.34-1.34) p=0.27] • Infecciones vistas en clínica – No ajustado: [0.48 (0.18-1.30) p=0.15] – Ajustada: [0.57 (0.18-1.78) p=0.34] No se muestran efectos en la duración o la severidad de la infección dependiendo del nivel de 25(OH)D basal <u>[25(OH)D]</u> Tras tratamiento Media [25(OH)D]: (p<0.001) • grupo VitD: 100.7 nmol/L • grupo placebo: 56 nmol/L		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>IMC</u> El IMC presentó una interacción negativa con [25(OH)D], pero sin diferencias significativas entre ellos ($p=0.4$), las diferencias, aunque no significativas fueron apreciables, presintiendo cuando se realizó el ajuste por edad, sexo, etc. • IMC < 24.9 kg/m²: ↑ significativo – [medio 30 (15.2-44.8) $p=0.001$] • IMC = 25-29.9 kg/m²: ↑ significativo – [medio 21.2 (7.3-35) $p=0.003$] • IMC ≥ 30 kg/m²: ↑ no significativo – [medio 12.9 (-14.6-40.4) $p=0.36$] <u>Sexo</u> Interacción positiva entre el sexo y la predicción por valores de 25(OH)D. ♀ presentaban mayor subida en valores de VitD después del tratamiento que los ♂. ($p=0.04$): • ♀: [↑ medio 36.7 (23-50.5) $p<0.001$] • ♂: [↑ medio 12.5 (-3.4-28.5) $p=0.12$] Diferencias, persisten cuando se realizó el ajuste por edad, sexo, etc. Efectos adversos: No se declararon hipercalcemia o hiperfosfatemia No se informaron de síntomas indicativos de eventos adversos		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Tran et al. 2014 (94)	Diseño: Análisis ad-hoc de un ECA diseñado para evaluar la factibilidad de un ensayo dirigido a evaluar la reducción en la incidencia de cáncer y muerte prematura Objetivos: Examinar el efecto de la suplementación oral de VitD con el uso de antibióticos Localización y periodo de realización: Australia Entre octubre 2010-marzo 2011 ACTRN12609001063202	Población: Muestreados de población del marco electoral en estratos de 5 años por sexo, edad, región y población Intervención: VitD Comparación: placebo Resultados analizados: [25(OH)D] Tiempo de seguimiento: 12 meses	Nº participantes/grupo: 1180 sujetos elegibles. 644 sujetos aleatorizados: • Placebo: 214 asignados, completan 205 • Grupo 30 000 UI: 215 asignados, 210 completan • Grupo 60 000 UI: 215 asignados, 205 completan Intervención grupo experimental: 30 000 UI colecalciferol/ mes 60 000 UI colecalciferol/ mes Intervención grupo control: Placebo Método enmascaramiento: Aleatorio por ordenador Participantes. Investigadores y personal cegados en asignación y análisis preliminares	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Completan estudio 601 Edad entre 60-84 años, media 72 años Sexo: 47 %♀ No diferencias significativas entre los tres brazos del estudio en las características basales. 75 % total sujetos [25(OH)D] < 50 nmol/L Resultados [25(OH)D] • Placebo: no cambios • Grupo 30 000 UI: de 42 nmol/L a 64 nmol/L (p<0.0001) • Grupo 60 000 UI: de 42 nmol/L a 78 nmol/L (p<0.0001) <i>Antibióticos</i> 41 % total sujetos reciben antibióticos: • 30 % 1 receta • 27 % 2 recetas • 43 % > 3 recetas Tipo antibiótico: • 32 % penicilinas • 23 % Cefalosporinas • 14 % macrólidos • 9 % tetraciclinas • 2 % aminoglucósidos • 1 % quinolona • 19 % otros	Conclusión Los autores concluyen que los resultados brindan cierto apoyo a la hipótesis de que la VitD a dosis altas podría reducir la necesidad de antibióticos en personas mayores de 70 años. Conflicto interés Declaran los conflictos de interés Declaran la financiación el papel de la industria en el estudio limitaciones sesgo de medición (resultados derivados de la base de datos de la seguridad social) análisis <i>post hoc</i>, resultados pueden deberse al azar resultados no generalizables a población general Pacientes con y sin déficit de vitamina D	Riesgo de sesgo alto

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
			Pérdidas post aleatorización: Total 28 • Placebo: 9 • Grupo 30 000 UI: 12 • Grupo 60 000 UI: 7 Total 43 abandonan proyecto por distintos motivos	<u>Análisis estratificados:</u> • Edad La asociación entre la administración de suplemento de VitD y el uso de antibiótico estratificados por edad y la incidencia en el tracto respiratorio superior, solo muestra diferencias en ≥ 70 años y suplemento de 60 000 UI/mes [RR 0.53 (0.32-0.90) $p=0.02$]. Menores de 70 años no muestran diferencias en ningún suplemento. • [25(OH)D] No diferencias • Grupo/tipo antibiótico Solo muestra diferencias las cefalosporinas [RR 0.43 (0.20-0.93)] • N° recetas No diferencias Efectos adversos: 6 sujetos experimentaron efectos adversos no graves, no relacionados con la intervención 104 sujetos internados, sin diferencias entre el n° de cada uno de los grupos ($p=0.43$)		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Goodall et al. 2014 (90)	Diseño: ECA factorial 2 x 2 Objetivos: Evaluar la efectividad de la suplementación con VitD3 vs placebo y hacer gárgaras vs no hacerlas en la prevención de infecciones de tipo vírico del tracto respiratorio superior (IRTS) en estudiantes universitarios Localización y periodo de realización: Canadá Reclutamiento sept 2010 y 2011 Registro: NCT01158560	Población: Estudiantes universitarios ≥ 17 años que viven al menos con un compañero Intervención: 1°: VitD3 2°: gárgaras Comparación: 1° placebo Resultados analizados: Principal: Incidencia clínica de IR tracto superior (IRTS) definida como la percepción de catarro con 2 o más síntomas Secundario Enfermedad confirmada por laboratorio Carga viral Duración Gravedad Tiempo de seguimiento: Seguimiento hasta oct 2010 y 2011 ≥ 1 año?	N° participantes/grupo: Cribados 698 Aleatorizados 600: Grupo VitD3: 300 - VitD3 y gárgaras: 150 - VitD3 sin gárgaras: 150 Grupo placebo: 300 - Placebo y gárgaras: 150 - Placebo sin gárgaras: 150 Intervención grupo experimental: VitD3: 8 cápsulas de 10 000 UI/semanal Gárgaras: 30 ml agua/30 seg/2 veces día - VitD3 y gárgaras - VitD3 sin gárgaras Intervención grupo control: Placebo: idéntico con carbonato Ca - Placebo y gárgaras - Placebo sin gárgaras Método enmascaramiento: Asignación al azar a uno de los 4 brazos, 1:1:1:1 en función de la vivienda. Ocultación mediante sobres sellados a investigadores, ciego a la VitD3, no a las gárgaras. Cegamiento a participantes y personal del estudio NTT 600 sujetos para poder $> 80\%$ Pérdidas post aleatorización:	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Edad media 19 años (rango 18-20) 64 % mujeres Características basales similares entre todos los brazos. Resultados Incidencia/frecuencia: <u>VitD3</u> Episodios IRTS: - Imputados por la clínica: VitD3 (n=91) < placebo (n=114) [RR 0.8 (0.63-1.02) p= 0.08] IRTS completos (confirmados por laboratorio) - Imputados por la clínica: VitD3 (n=70) < placebo (n=80) [RR 0.79 (0.61-1.03) p= 0.09] - Confirmados por laboratorio: VitD3 (n=26) < placebo (n=44) [RR 0.54 (0.34-0.84) p= 0.007] significativo <u>Gárgaras</u> Episodios de IRTS - Imputados por la clínica: VitD3 (n=106) > placebo (n=100) [RR 1.1 (0.78-1.44) p= 0.69] IRTS completos (confirmados por laboratorio) - Clínica: VitD3 (n=85) > placebo (n=65) [RR 1.2 (0.92-1.57) p= 0.19] - Laboratorio: VitD3 (n=33) < placebo (n=37) [RR 0.82 (0.53-1.26) p= 0.36]	Conclusión Los resultados apoyan la propuesta de que la VitD3 podría ser una intervención prometedora para la prevención de IRTS en adultos jóvenes. El estudio demuestra la prevención de IRTS agudas virales confirmadas por laboratorio. Aun así, todavía aquedan muchas preguntas sin respuesta. Necesarios estudios con mayor población y mayor seguimiento, distintos regímenes de dosificación, revisiones con metanálisis, Conflicto interés Autores declaran ausencia de conflictos Se declara la financiación del estudio sin que intervenga en ninguna fase del estudio limitaciones Riesgo de medición (IRTI auto-reportada; extracción de muestra por el propio sujeto) No aplicable a población general Sujetos con y sin déficit de vitamina D	Riesgo de sesgo medio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<i>Carga viral</i> <u>VitD3</u> - Laboratorio: VitD3 (5.51) < placebo (6.40), – [DM -0.89 (-1.7 a -0.06) p= 0.036] significativo <u>Gárgaras</u> - Laboratorio: VitD3 (6.24) > placebo (5.95) – [DM 0.37 (-0.44 a 1.02) p= 0.043] <i>Duración de los síntomas</i> <u>VitD3</u> - Clínica: VitD3 (6) < placebo (6.2) – [HR 1.32 (0.59-2.90) p= 0.49] - Laboratorio: VitD3 (5.8) < placebo (6.2) – [HR 1.30 (0.49-3.48) p= 0.59] <u>Gárgaras</u> - Clínica: VitD3 (6.2) > placebo (6) – [HR 0.85 (0.38-1.89) p= 0.69] - Laboratorio: VitD3 (5.9) < placebo (6.1) – [HR 0.43 (0.56-4.0) p= 0.43] <i>Gravedad de los síntomas</i> <u>VitD3</u> - Clínica: VitD3 (218.6) > placebo (199.8) – [p= 0.41] - Laboratorio: VitD3 (229.7) > placebo (181.5) – [p= 0.09] <u>Gárgaras</u> <u>VitD3</u> - Clínica: VitD3 (225.3) > placebo (191.8) – [p= 0.13] - Laboratorio: VitD3 (210.5) > placebo (191.8) – [p= 0.49] Efectos adversos:		

Anexo 5.2.8. Calidad de vida

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Mason et al. 2016 (122)	Diseño: ECA doble ciego, controlado con placebo Objetivos: Investigar los efectos de la suplementación con VitD vs placebo en cambios en escalas de calidad de vida relacionadas con la salud entre mujeres posmenopáusicas obesas o con sobrepeso con déficit de vitamina D que participan en un programa de pérdida de peso Localización y periodo de realización: Seattle EE.UU. 2010-2012 NCT01240213	Población: Mujeres postmenopáusicas (50-75 años) con sobre peso (IMC ≥ 25 kg/m²) u obesas con nivele insuficiente de VitD (25(OH)D ≥ 10 y < 32 ng/ml) Intervención: Vita D Comparación: Placebo Resultados analizados: Calidad de vida: Encuesta de salud (SF-36) en 8 subescalas: • Funcionamiento físico • Rol físico • Dolor corporal • Vitalidad • Salud general • Funcionamiento social • Rol social • Salud mental Síntomas depresivos Calidad de sueño Tiempo de seguimiento: 12 meses	Nº participantes/grupo: 218 mujeres con sobrepeso Grupo intervención: n=109 Grupo placebo: n=109 <u>Programa pérdida de peso</u> Dieta + ejercicio Intervención grupo experimental: Vitamina D3, colecalciferol 2000 UI/día Intervención grupo control: Placebo (aceite de girasol) Método enmascaramiento: Personal cegado a la aleatorización, excepto estadísticos NCT01240213 Pérdidas post aleatorización:	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales 86 % sujetos son blancos no hispanos Edad media: 59.6$\pm$5.1 años IMC media: 32.4$\pm$5.8 kg/m² [25(OH)D] medio: 21.4$\pm$5.1 ng/ml Cumplimiento: • VitD: 98 % • Placebo: 96 % Resultados <u>[25(OH)D]</u> Grupo VitD aumenta en 13.6 ng/ml vs 1.3 ng/ml en grupo placebo, p<0.0001 <u>Peso</u> No diferencias significativas en el cambio de peso entre los grupos Vit D -8.2 % vs placebo 8.4 %, p=0.41 <u>Síntomas depresivos</u> No diferencias los 12 meses en grupos sin ajustar y ajustados a covariables: p=0.85 y p=0.78 respectivamente <u>Calidad de vida</u> No diferencias significativas en ninguna de las 8 subescalas, ni sin ajustar, ni ajustados • Funcionamiento físico: p=0.21, p=0.61 • Rol físico: p=0.45, p=0.34 • Dolor corporal: p=0.07, p=0.08 • Vitalidad: p=0.67, p=0.56 • Salud general: p=0.18, p=0.21 • Funcionamiento social: p=0.13, p=0.10 • Rol social: p=0.47, p=0.52 • Salud mental: p=0.65, p=0.71 <u>Calidad del sueño</u> Ninguno de las escalas presenta diferencias estadísticamente significativas. (p>0.05) <u>Análisis secundario</u> análisis por terciles de nivel 25(OH)D • Mayor magnitud de cambio de nivel de 25(OH) D mayor necesidad de toma de medicamentos para dormir, p=0.01 • Puntuación de sueño más lata (peor calidad de sueño), p<0.01 Efectos adversos: No se declaran eventos graves	Conclusión La VitD no mejoró significativamente el sueño, los síntomas depresivos o la calidad de vida en los 12 meses de tratamiento. Niveles de VitD > 32 ng/ml, producen peor calidad de sueño Conflicto interés Declaran ausencia de conflictos limitaciones poco generalizable	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Patil et al. 2016 (121)	Diseño: Estudio secundario al ensayo DEX (ECA doble ciego, controlado con placebo y 4 brazos) (NCT00986466) Objetivos: Evaluar los efectos de la suplementación con VitD y el ejercicio sobre las funciones psicosociales del bienestar, como miedo a las caídas, calidad de vida y estado de ánimo Localización y periodo de realización: Finlandia 2010-2013	Población: Mujeres entre 70-80 años que bien en casa y habían caído al menos una vez en los últimos 12 meses y sin contraindicaciones para el ejercicio Intervención: Vi D con ejercicio VitD con ejercicio Comparación: Placebo sin ejercicio Placebo con ejercicio Resultados analizados: • Salud general • Calidad de vida • Bienestar mental • Actividades diarias y movilidad • Miedo a caer Tiempo de seguimiento: 24 meses	Nº participantes/grupo: Invitados 9730, examinados 433, aleatorizados 409. Ejercicio + VitD: 102 Ejercicio + placebo: 103 No ejercicio + VitD: 102 No ejercicio + placebo: 102 Ejercicio: clases supervisadas 2 veces/semana los 12 primeros meses y 1 vez/semana el resto. Intervención grupo experimental: VitD dosis 800 UI/día con ejercicio VitD dosis 800 UI/día con ejercicio Intervención grupo control: Placebo sin ejercicio Placebo con ejercicio Método enmascaramiento: Placebo igual tamaño, apariencia y sabor al tratamiento Pérdidas post aleatorización: Total: 39 Ejercicio + VitD: 6 Ejercicio + placebo: 12 No ejercicio + VitD: 14 No ejercicio + placebo: 7	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales No existen diferencias significativas ente los 4 grupos a nivel basal en las medidas de: edad, peso, altura, [25(OH)D], bienestar mental, cognitivo, calidad de vida, miedo a caerse, y puntuación de actividad física y movilidad. Cumplimiento de toma de tratamiento 98 %, cumplimiento de ejercicio 73 % en sesiones grupales y del 66 % en casa Resultados <u>[25(OH)D]</u> Aumentan en grupo con VitD y permanecen estables en grupo con placebo <u>Actividad física:</u> no hay cambios significativos vs valores basales, ni entre los grupos <u>Calidad de vida</u> de forma general deterioro ligero a lo largo de los 2 años, pequeña mejoría significativa a los 6 meses en todos los grupos, que ya no se ve a los 12 meses. No diferencias entre los grupos <u>Preocupación por las caídas</u> Referencia grupo “no VitD + no ejercicio”. Dos grupos con intervención muestran una reducción por la preocupación de las caídas significativa en los dos marcadores: • No ejercicio + placebo: referencia • Ejercicio + VitD: p=0.006, p=0.03 • Ejercicio + placebo: p=0.006, p=0.02 El grupo de “no ejercicio + VitD” solo muestra diferencias en uno de los ítems: • No ejercicio + VitD: p=0.06, p=0.02 <u>Bienestar mental</u> Pequeña diferencia significativa solo en grupo de VitD y no ejercicio (p=0.04), lo que indicaba una disminución en el bienestar mental. EL resto no presentan diferencias. Efectos adversos:	Conclusión No se confirma que la vitamina D o el ejercicio contribuya a mejorar la calidad de vida, el miedo a las caídas o el bienestar mental en mujeres mayores sanas con niveles suficientes de VitD Conflicto interés Declaran no conflictos limitaciones parte del estudio no era ciego (ejercicio) estudio secundario	Riesgo de sesgo bajo

Anexo 5.2.9. Función cognitiva

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Jorde et al. 2019 (107)	Diseño: ECA Aleatorización por bloques Objetivos: estudio del efecto de la suplementación con vitamina D sobre la función cognitiva en individuos con niveles insuficientes de vitamina D (< 50 nmol/l) Localización y período de realización: Noruega	Población: Población noruega, encuesta poblacional sobre riesgo cardiovascular entre 2015-16. población general > 40 años invitados a participar. Intervención: Administración de VitD, Comparación: Placebo Resultados analizados: tres pruebas cognitivas: -prueba de memoria -prueba de codificación -prueba de velocidad psicomotora (tapping test) Tiempo de seguimiento: 4 meses	N° participantes/grupo: Sujetos con < 42 nmol/L y < 80 años fueron elegidos para el presente estudio = 639, 184 no cumplen criterios (enfermedades graves, diabetes, hipertensión, cálculos renales, ..). 422 realizan primera visita y son aleatorizados para VitD (211) y placebo (211), solo 394 realiza las pruebas cognitivas (VitD 202 y placebo 192), (206 hombres y 188 mujeres, media edad 51.8 año, y media [25(OH)D] 34 nmol/L. Análisis final de 374 sujetos: • 192 participantes de VitD y • 182 de placebo Intervención grupo experimental: Administración de VitD, cápsulas de colecalciferol 20 000 UI (500 µg) semanalmente Intervención grupo control: cápsulas de placebo (aceite de arachis) de igual aspecto que las de la VitD Método enmascaramiento: todos los participantes en el estudio, pacientes, médicos, enfermeras, etc., fueron cegados durante todo el proceso Pérdidas post aleatorización: 48 pérdidas totales: 19 en grupo VitD (9 test inicio incompleto, 3 abandono y 7 test cognitivo incompleto) y 29 en grupo placebo (19 test inicio incompleto, 5 abandono y 5 test cognitivo incompleto)	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales No existe diferencias estadísticamente significativas entre los grupos por: • sexo (hombre 53 % vs mujeres), • edad dos grupos: (< 50 o > 49 años). Media 52 años • concentración 25(OH)D, tres grupos: (< 30 vs 30-49 vs > 49 nmol/L), media 34 nmol/L tasa cumplimiento: el 14.5 % de sujetos solo cumplen el 84.2 % de tratamiento, el resto el 100 % No diferencias entre grupo VitD vs placebo en el puntaje de las pruebas cognitivas, ni en [25(OH)D] Resultados <i>Análisis general</i> <u>25(OH)D:</u> ↑ concentración en grupos de VitD (32.8±11.2 a 88.9±19.1) vs grupo placebo que ↓ (35.3±13.8 a 30.8±9.4) ↑ significativo de Ca sérico y ↓ PTH sérica en grupo VitD vs placebo <u>Pruebas cognitivas</u> (Word test, Coding test y Tapping test) No hubo diferencias significativas entre el grupo de VitD vs placebo en las tres pruebas. <i>Análisis subgrupos</i> Por sexo, edad, nivel 25(OH)D y puntuación en las pruebas cognitivas iniciales no presentan diferencias estadísticamente significativas con valores finales al comparar grupo VitD vs placebo Efectos adversos: No se registraron efectos secundarios graves: 2 sujetos hipercalcemia, un ♂ se normalizó al repetir análisis y una ♀ que desarrollo hiperparatiroidismo primario	Conclusión No se encontró un efecto positivo por la suplementación con VitD en la función cognitiva incluso en sujetos con niveles adecuado de VitD Conflicto interés Declaran no tener conflicto de interés limitaciones corto periodo de tiempo no se tuvieron en cuenta la exposición al sol. La mayoría no tienen déficit de vitamina D	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Pettersen et al. 2017 (108)	Diseño: ECA, Aleatorización 1:1 Objetivos: Se evalúa si los suplementos de VitD3 en dosis altas dan lugar a un mejor funcionamiento cognitivo frente a dosis bajas, tanto en sujetos con y sin déficit de vitamina D (< 100nmol/L) Localización y periodo de realización: Canadá	Población: Adultos sanos Norte Gran Bretaña, Columbia y Canadá (54° N). Participantes procedentes de dos estudios relacionados (DCOG 2010/2011 y DCOG2 2011-2012) Inclusión > 20 años que hable inglés y [25(OH)D] ≤ 100 nmol/L (≤40 ng/ml) Participantes inscritos en invierno o principio primavera Intervención: VitD3 dosis altas Comparación: VitD3 dosis bajas Resultados analizados: Niveles 25(OH)D Prueba cognitiva (12 test) Estado de ánimo (depresión de Beck) Seguridad Análisis de subgrupos Tiempo de seguimiento: 18 semanas (4.5 meses)	Nº participantes/grupo: Elegibles 142 sujetos. Aleatorizados 95 Dosis alta: 48 Dosis baja: 47 Subgrupo insuficiencia VitD, 25(OH)D < 75 nmol/L Dosis alta: 23 Dosis baja: 27 Intervención grupo experimental: Colecalciferol 4000 UI/día, 4 pastillas/día Intervención grupo control: Colecalciferol 400 UI/día, 1 pastilla/día Método enmascaramiento: Aleatorización por sorteo 1:1. Participantes cegados al tratamiento y dosis, botellas iguales pero distinta dosis Evaluador cegado parcialmente, conocía tratamiento, pero no dosis Tamaño muestra ± estudiada entre 40-60 participantes. Pérdidas post aleatorización: Total: 13 Dosis altas: 6 Dosis bajas: 7	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales <u>1. Población total</u> 82 sujetos analizados (42 en dosis alta y 40 dosis baja) 25 participantes del primer año y 57 del segundo. No diferencias significativas entre los participantes en la línea base entre sujetos reclutados en distintos años, a excepción del IMC menor en grupo reclutado primer año (p= 0.03). No diferencias significativas en la línea base, entre los sujetos que reciben dosis baja vs dosis alta. Alto grado de cumplimiento 86 % <u>2. Subgrupo de insuficiencia VitD</u> No diferencias significativas entre los dos grupos en la línea basal Resultados <u>1. Población total</u> <u>[25(OH)D]</u> - Dosis alta: ↑ medio de 63.5 nmol/L p=0.0001 - Dosis baja: ↑ medio de 85.9 nmol/L, p=0.0001 Diferencia significativa entre los aumentos medios a favor de dosis alta p=0.0001 Subgrupo sujetos nivel insuficiente - Insuficiencia a 75 nmol/L: - Dosis alta: antes tratamiento n=23, postratamiento n=0 - Dosis baja: antes tratamiento n=27, postratamiento n=9 - Insuficiencia a 50 nmol/L: - Dosis alta: antes tratamiento n=9, postratamiento n=0 - Dosis baja: antes tratamiento n=11, postratamiento n=0 - Insuficiencia a 30 nmol/L: - Dosis alta: antes tratamiento n=3, postratamiento n=0 - Dosis baja: antes tratamiento n=4, postratamiento n=0	Conclusión Los autores concluyen que la suplementación de VitD en dosis altas con respecto a dosis bajas beneficia la función cognitiva, específicamente en la memoria no verbal (visual), probablemente más pronunciada en población con insuficiencia de VitD. No se encuentra asociación en cuanto a otras medidas Conflicto interés Los autores declaran no conflictos de interés limitaciones Pequeño tamaño muestral El cegamiento no está claro	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<i>Pruebas cognitivas</i> Mayoría de los test no presentan diferencias significativas entre la dosis alta vs baja. - Diferencias a favor de alta dosis en: - Memoria visual no verbal $p=0.043$ - Memoria por emparejamiento, $p=0.044$ - Diferencias a favor de baja dosis en: - Memoria verbal $p=0.018$ - Fluidez verbal, $p=0.016$ <i>Estado de ánimo</i> Ambos grupos mejoraron de forma significativa y sin diferencias entre ellas ($p=0.58$) - Dosis alta: $\uparrow$ medio 2.1 puntos, $p=0.025$ - Dosis baja: $\uparrow$ medio 2.9 puntos, $p=0.017$ <u>2. Subgrupo de insuficiencia de VitD</u> <i>[25(OH)D]</i> - Dosis alta: $\uparrow$ medio de 69 nmol/L $p=0.0001$ - Dosis baja: $\uparrow$ medio de 31.2 nmol/L, $p=0.0001$ Diferencia significativa entre los aumentos medios a favor de dosis alta $p=0.0001$ <i>Pruebas cognitivas</i> Mayoría de los test no presentan diferencias significativas entre la dosis alta vs baja. - Diferencias a favor de alta dosis en: - Memoria visual no verbal $p=0.005$ - Diferencias a favor de baja dosis en: - Memoria verbal $p=0.054$ <i>Estado de ánimo</i> Ambos grupos mejoraron de forma significativa y sin diferencias entre ellas ($p=0.88$) - Dosis alta: $\uparrow$ medio 2.8 puntos, $p=0.028$ - Dosis baja: $\uparrow$ medio 2.6 puntos, $p=0.12$		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				Efectos adversos: <u>1. Población total</u> No se desarrollaron eventos adversos No hubo cambios a nivel de calcio ionizado o fósforo. Disminución significativa de la PTH en el grupo de alta dosis ($p=0.0001$) pero no en baja dosis ($p=0.22$). Pero, las diferencias entre ellas no fueron significativas ($p=0.22$). <u>2. Subgrupo de insuficiencia VitD</u> No hubo cambios a nivel de calcio ionizado o fósforo. Disminución significativa de la PTH en el grupo de alta dosis ($p=0.0001$) pero no en baja dosis ($p=0.32$). Pero, las diferencias entre ellas no fueron significativas, aunque se acercaron ($p=0.06$).		

Anexo 5.2.11 Fuerza y función muscular

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Vaes et al. 2018 (84)	Diseño: Ensayo clínico doble ciego controlado por placebo Objetivos: Evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D 3 o 25 (OH) D 3 sobre la fuerza muscular y el rendimiento físico en adultos mayores pre-frágil y frágil con deficiencia de vitamina D (niveles 20-50 nmol/L) Localización y periodo de realización: Realizado entre un hospital y una universidad de los Países Bajos entre diciembre 2014 y diciembre 2015	Población: Participantes voluntarios de la población general que cumplían: >=65 años [25(OH)D] entre 20-50 nmol/L IMC entre 18.5-35 kg/m² Pre-frágil y frágil por criterios de fragilidad de Fried Intervención: tres grupos: 1 cápsula al día con el desayuno 1. 10 g 25(OH)D3 2. 20 mg vit D3 (800 UI) 3. Placebo Comparación: placebo Resultados analizados: Fragilidad mediante la medición de: -fuerza extremidad inferior (extensión de rodilla)- fuerza extremidad superior (fuerza de agarre de la mano)-breve serie para rendimiento físico: balanceo corporal distintas medidas con distintas acciones Análisis de sangre y orina: -[25(OH)D]-[calcio] Biopsia muscular de participantes con medicación anticoagulante Composición corporal-peso-altura-IMC Cuestionarios de salud y uso de fármacos Tiempo de seguimiento: 6 meses, con valores también a los 3	Nº participantes/grupo: 500 participantes elegibles 422 excluidos 78 aleatorizados Grupos: • 26 [25(OH)D3]: – 26 completan el estudio, – 0 retirados • 26 reciben VitD3 – 24 completan el estudio – 2 retirados con cáncer • 26 asignados a placebo – 25 completan estudio – 1 retirado por razones personales Intervención grupo experimental: VitD3 Intervención grupo control: placebo Método enmascaramiento: azar mediante ordenador. aleatorización mediante bloques permutados (tamaño bloque 3) y se estratificó por sexo e IMC Pérdidas post aleatorización: 26 [25(OH)D3] • 0 retirados 26 reciben VitD3 • 2 retirados con cáncer 26 asignados a placebo • 1 retirado por razones personales	Características generales 78 aleatorizados: no diferencias significativas ($p=0.69$) entre grupos a nivel de sexo, edad, peso, altura, IMC, estado de fragilidad o ingesta de dieta (VitD y calcio) El cumplimiento promedio del tratamiento fue del 98%. Edad media 74+-6 años, 55% hombres, mayoritariamente prefrágiles 91% [25(OH)D] de media 37.7 nmol/L Efectos clínicos beneficiosos: <u>6 meses:</u> • [25(OH)D]: concentraciones medias aumentan en 3 grupos, la concentración a lo largo del tiempo presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos $p < 0.01$. • [PTH]: no diferencias significativas al inicio del estudio ($p=0.28$). [PTH] disminuyó significativamente en el grupo de tratamiento, pero no de placebo ($p < 0.01$) • Fuerza muscular y rendimiento físico: no diferencias significativas entre los grupos al inicio del estudio ($p=0.67$) y no cambios significativos con el tiempo de tratamiento ($p=0.74$) • Masa muscular y tipo y tamaño: – Masa muscular: no diferencias estadísticamente significativas al principio del estudio en la masa muscular magra total ($p = 0.97$) o masa magra apendicular (brazos/piernas) ($p = 0.89$) entre los grupos. disminución significativa de ambos valores en el tiempo ($p < 0.01$). No diferencias entre los grupos al final del estudio ($p > 0.05$). – Tipo y tamaño: no diferencias entre los grupos al principio ($p=0.20$) y tampoco al final tipo ($p=0.19$) y tamaño ($p > 0.05$). • Seguridad-[calcio] por debajo de valor de referencia (2.6 nmol/L), excepto un paciente grupo [25(OH)D3] con valor 2.61 y que normaliza al final del estudio. No casos de hipercalcemia y cambios en Ca no son diferentes entre los grupos ($p=0.39$). 43 participantes informaron de menos de 1 EA, 30 % grupo [25(OH)D3], 39 % VitD3 y 30 % placebo, no diferencias ($p=0.44$) Efectos adversos: 43 participantes informaron de menos de 1 EA, 30 % grupo [25(OH)D3], 39 % VitD3 y 30 % placebo, no diferencias ($p=0.44$)	El aumento de la concentración sérica de 25 (OH) D durante 6 meses no cambió significativamente la fuerza o la función muscular en una población predominantemente de adultos mayores con prefragilidad. Limitaciones Pequeño tamaño muestral; bajo poder estadístico Tiempo de seguimiento muy corto Conflicto de interés Los autores declaran tanto ausencia de conflicto, como los posibles conflictos. Se declara la financiación y su papel en el estudio	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Suebthawinkul et al. 2018 (83)	Diseño: ECA doble ciego, controlado con placebo Objetivos: El objetivo principal fue evaluar los efectos de la suplementación con VitD sobre la fuerza muscular en mujeres postmenopáusicas tempranas. Y el objetivo secundario investigar los efectos de la suplantación con VitD2 sobre la masa muscular y el área de la sección transversal (AST) del músculo Localización y periodo de realización: Tailandia Entre marzo 2017 a diciembre 2017 Registro TCTR20170204001	Población: Mujeres postmenopáusicas tailandesas reclutadas a través de una clínica entre 45-60 años reclutadas de la "Menopause Clinic" Entorno clínico ambulatorio Menopausia natural < 6 años Y con [25(OH)D] < 20 ng/ml Intervención: VitD Comparación: Placebo Resultados analizados: Fuerza muscular Masa muscular Área sección transversal (AST) Tiempo de seguimiento: 12 semanas	Nº participantes/grupo: Aleatorizadas 88 Grupo VitD: 44 Grupo placebo: 44 Intervención grupo experimental: Grupo VitD: 40 000 UI de ergocalciferol/semana (en 2 cápsulas) durante 12 semanas + carbonato cálcico 1000 mg/día Intervención grupo control: Placebo: 2 cápsulas/semana + carbonato cálcico 1000 mg/día Método enmascaramiento: Aleatorización bloques de 4 Cálculo del tamaño de la muestra necesaria Tratamiento y placebo son idénticos en apariencia, sabor, color y tamaño Pérdidas post aleatorización: Perdida de un sujeto en grupo placebo	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales No diferencias entre los valores basales de los dos grupos Resultados <u>Adherencia al tratamiento</u> 96.6 % (85/88) presentaban el 100 % <u>Fuerza muscular</u> No diferencias significativas entre los grupos después de 12 semanas de tratamiento (p=0.16) La fuerza muscular grupo VitD ↑ significativamente en las 12 semanas (p=0.015), no ↑ en grupo placebo (p=0.194) <u>Masa muscular</u> No diferencias significativas entre los grupos después de 12 semanas de tratamiento (p=0.89) No diferencias significativas en la masa muscular con respecto a las 12 semanas por grupo de tratamiento (p=0.730) y grupo placebo (p=0.511) <u>Área sección transversal</u> No diferencias significativas entre los grupos después de 12 semanas de tratamiento (p=0.84) El AST grupo VitD ↑ significativamente en las 12 semanas (p=0.045), no ↑ en grupo placebo (p=0.08) <u>[25(OH)D]</u> - Diferencia significativa entre los grupos después de 12 semanas (p<0.05) - Grupo VitD: 70.4 % [25(OH)D] > 30 ng/ml - Grupo placebo: 2.2 % - No relación significativa entre ↑ [25(OH)D] en grupo VitD y cambios a nivel de parámetros musculares: - Fuerza muscular (R=0.035) - Masa muscular (R=0.06) - AST (R=0.16) Efectos adversos: No presentaron síntomas adversos o eventos adversos	Conclusión La administración de 40 000 UI/Semanal de VitD2 durante 12 semanas no se asoció a cambios en la fuerza muscular, masa muscular y AST muscular en mujeres postmenopáusicas tempranas con déficit de VitD en comparación con placebo. Sim embargo, hubo cambios significativos en la fuerza muscular y el AST muscular en comparación con la línea base en los grupos con tratamiento de VitD. Necesarios más estudios con dosis mayores y mayor tiempo Conflicto interés Declaran no conflictos Financiación mediante beca universitaria limitaciones extrapolación a población general tiempo corto	Riesgo de sesgo medio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Saha et al. 2017 (82)	Diseño: ECA factorial de 2x2 Objetivos: Evaluar el efecto del colecalciferol/ calcio sobre la fuerza del músculo esquelético y la testosterona sérica en varones jóvenes con deficiencia de VitD (25(OH)D $\leq$ 50.0 nmol/L)? Localización y periodo de realización: India Reclutados sept-nov 2015	Población: Jóvenes varones estudiantes Exclusión: jóvenes con tratamiento de VitD, calcio, antituberculosos y antiepilépticos 6 meses antes Intervención: VitD y Ca Comparación: placebo Resultados analizados: - Fuerza muscular: - Fuerza mano puño (posición 2 y 3) - Fuerza mano agarre - Calidad de vida - Disnea - Distancia recorrida en 6 minutos Efectos adversos: - Hipercalcemia - Hipercalcemia - Síntomas gastrointestinales Tiempo de seguimiento: 6 semanas $\pm$ 2 semanas	N° participantes/grupo: Total 228 Grupo: doble placebo, n=57 Grupo: placebo + Ca, n=57 Grupo: VitD + placebo, n=57 Grupo: VitD + Ca, n=57 Intervención grupo experimental: VitD semanal y quincenal y Ca diario - Ca (500 mg/² veces día/6 meses) - Colecalciferol (60 000 UI/ semana/8 semanas y posterior 60 000 UI/ quincena/4 meses) - Colecalciferol + CA Intervención grupo control: placebo Método enmascaramiento: Aleatorización, distribución en 4 grupos intervención Placebo: mismo color, tamaño, forma y sabor que tratamiento Participantes y evaluador cegados para intervención y resultados Calculo del tamaño de la muestral (47 sujetos para 80 % potencia) Pérdidas post aleatorización: 44 retiran consentimiento 2 se pierden 2 reciben extra suplemento Total 48: - Grupo: doble placebo, n=14 - Grupo: placebo + Ca, n=16 - Grupo: VitD + placebo, n=8 - Grupo: VitD + Ca, n=10	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Total analizados 180 4 grupos: Grupo 1: placebo de VitD y placebo Ca Grupo 2: placebo de VitD + Ca Grupo 3: VitD + placebo Ca Grupo 4: VitD + Ca No diferencias significativas entre los grupos a nivel de las variables estudiadas como: - edad media (20.2$\pm$2.2 años), p=0.99 - IMC media (23$\pm$3.6 kg/m²), p=0.22 - Fuerza muscular: - Fuerza Puño posición 2 (27.4$\pm$5.9 kg), p=0.67 - Fuerza Puño posición 3 (30.6$\pm$6.3 kg), p=0.47 - Fuerza combinada 2 y 3, p=0.55 - Fuerza Agarre (6.3$\pm$1.6 kg), p=0.94 - Distancia recorrida (690$\pm$50 m), p=0.28 - Disnea (30.5$\pm$17.5 %), p=0.24 [25(OH)D] basal, p=0.95 [1,25(OH)2D], p=0.32 - Ca total sérico, p=0.99 <u>Cumplimiento, dieta, actividad física y calidad de vida</u> - Cumplimiento: VitD 93.8-95.5 % vs Ca 66.5-69.1 %, sin diferencias significativas - Dieta, Ingesta calórica y Ca en dieta no presenta diferencias significativas entre grupos Comparables en los 4 grupos en los tres niveles: - Caminar (p=0.95), - Actividad moderada (p=0.81) - Actividad vigorosa (p=0.31) - Calidad de vida Las puntuaciones iniciales y su cambio en el seguimiento fueron comparables y no presentaron diferencias significativas en los 4 grupos, tanto en: - Físico: p=0.92 - Mental: p=0.51	Conclusión 6 meses de suplemento de VitD y Ca no presentan efectos significativos sobre la fuerza del músculo esquelético y la testosterona sérica en hombres jóvenes Conflicto interés Declaran financiación por Consejo Indio de investigación médica Autores declaran ausencia de conflictos de interés limitaciones corto periodo de seguimiento Aunque la media indica que existe una deficiencia se incluyen sujetos con y sin deficiencia Posiblemente no extrapolable a otros grupos de edad	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				Resultados <u>[25(OH)D]</u> ↑ significativa a los 6 meses del [25(OH)D] en grupos que reciben VitD, $p < 0.001$ vs grupos placebo o Ca solo <u>[PTH]</u> ↓ significativa a los 6 meses en grupos que reciben VitD, $p < 0.01$ vs otros grupos <u>Fuerza muscular</u> El ↑ [25(OH)D] en los grupos suplementados a los 6 meses No produce diferencias a nivel de: - Fuerza de puño en posición 2 ($p=0.50$, a los 6 meses $p=0.62$) y 3 ($p=0.15$, a los 6 meses $p=0.98$) o la fuerza combinada 2 y 3 ($p=0.28$, a los 6 meses $p=0.93$) - Fuerza de agarre: ($p=0.67$, a los 6 meses $p=0.58$) - Distancia cubierta en 6 minutos: ($p=0.05$, a los 6 meses $p=0.90$) - Disnea: ($p=0.55$, a los 6 meses $p=0.11$) <u>Análisis de subgrupos</u> Sujetos [25(OH)D] < 12 nmol/L. No diferencias - Fuerza agarre posición 2: $p=0.56$ - Fuerza agarre posición 3: $p=0.78$ <u>Testosterona sérica</u> No relación de [testosterona sérica] con la fuerza agarre basal en posición 2 y 3 ($p=0.67$ y $p=0.50$ respectivamente). A los 6 meses caída de [testosterona sérica] similar en los 4 grupos sin diferencias significativas. El cambio de nivel de testosterona no muestra diferencias significativas en la fuerza de agarre Efectos adversos: 1 sujeto en grupo del grupo VitD + Ca presenta hipercalcemia 1 en cada grupo presentó: estreñimiento, calambres, gastritis, acné, erupciones cutáneas y alergias 2 sujetos úlceras bucales grupo VitD + placebo		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Hansen et al. 2015 (80)	Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo, centro único Objetivos: Evaluar si dosis altas de VitD administradas para mantener [25(OH)D] > 30 ng/mL durante un año aumentaría la absorción de calcio fraccional total y la DMO Localización y periodo de realización: EE.UU. Reclutamiento entre mayo 2010 y julio 2013. Finalización agosto 2014 NCT00933244	Población: Mujeres posmenopáusicas sanas con [25(OH)D] > 14 ng/mL y ≤ 27 ng/mL Mujeres con ≥ 5 años de menopausia o ≥ 60 años Exclusión: mujeres > 75 años Intervención: VitD Comparación: placebo Resultados analizados: Resultado primario Absorción de calcio fraccional total (ACFT) Resultado secundario Densidad mineral ósea (DMO) Eventos adversos Tiempo de seguimiento: 1 año Visitas a los 30, 60, 120, 240 y 365 días	Nº participantes/grupo: Total n=230 Placebo: n=76 Baja dosis VitD: n=75 Alta dosis VitD: n=79 Intervención grupo experimental: VitD, dosis: - bajas, cápsulas blancas: 800 UI (800 UI/día + placebo amarillas 1/15 días) - altas, cápsulas amarillas: 50 000 UI (50 000 UI/diaria 15 días y 50 000 UI/15 días durante 11.5 meses) Intervención grupo control: Placebo, cápsulas idénticas (1 día blanca + 1/15 días amarilla) Método enmascaramiento: Protocolo: NCT00933244 Asignación al azar no descrito Personal farmacéutico asignó azar en bloques de 6 por consumo PTH, Ca Solo personal farmacéutico que no tenía contacto con sujetos conocía asignación) Pérdidas post aleatorización: 9 mujeres (4 %)	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales No se encontraron diferencias significativas entre los niveles basales de las características medidas entre los grupos: edad (p=0.78), IMC (p=0.91), DMO en (columna vertebral (p=0.91), cadera (p=0.91), hábitos dietéticos o medidas en el laboratorio ([25(OH)D] (p=0.91) y [1,25(OH)D₂] (p=0.91), Ca (p=0.91), etc. Resultados [25(OH)D] Significativamente diferentes entre los brazos a lo largo del seguimiento (p<0.001). Promedio: - Placebo: 19±5 ng/mL - Dosis bajas: 28±5 ng/mL - Dosis alta: 56±12 ng/mL Adherencia Prácticamente el 100 % en todos los brazos, sin diferencias significativas entre ellos Absorción de calcio fraccional total (ACFT) Diferencias significativas: - Placebo: ↓ 0.9 % (vs dosis altas p=0.46) - Dosis bajas: ↓ 4.5 % (vs dosis altas p=0.009) - Dosis alta: ↑ 0.6 % Modelos con control de absorción de Ca basal - Placebo: ↓ 1.3 % (vs dosis altas p=0.03) - Dosis bajas: ↓ 2 % (vs dosis altas p=0.005) - Dosis alta: ↑ 1 % Modelo multivariable al año: ACFT se asocia inversamente con ACFT, [25(OH)D] basal, sodio en dieta, ACFT se asoció positivamente con IMC, niveles estradiol sérico, tasa filtración glomerular (TFG) y a lo s60 días con [25(OH)D]	Conclusión Un año de dosis alta de vita D en mujeres postmenopáusicas con niveles de [25(OH)D] < 30 ng/mL tiene un efecto trivial en la absorción de Ca y no es beneficioso clínicamente de forma significativa sobre la DMO, la función muscular o las caídas. Los resultados no apoyan la administración de dosis altas de VitD en adultos mayores de forma rutinaria para mantener niveles [25(OH)D] ≥ 30 ng/mL, por el contrario, los resultados respaldan mantener niveles de [25(OH)D] ≥ 20 ng/mL Conflicto interés Financiación por el instituto nacional de salud, y otros organismos públicos, que no intervinieron en ninguna fase del estudio. Los autores no declaran los posibles conflictos de interés limitaciones resultados no extrapolables a población general	Riesgo de sesgo medio

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>DMO</u> No diferencias significativas entre los grupos tanto en el análisis absoluto como en el cambio porcentual anualizado de la DMO de cadera, DMO columna lumbar o DMO corporal total. Tampoco diferencias a nivel del hueso trabecular. Pequeñas diferencias beneficiosas en la DMO en cuello femoral en dosis altas: (p=0.03) • Placebo: DMO media -0.008 g/cm² • Dosis bajas: DMO media -0.009 g/cm² • Dosis alta: DMO media -0.003 g/cm² Cuando se analiza con ajustes, no significativo (p=0.12) Cambio porcentual anualizado de la DMO de cadera se asocia con cambios en ACFT en el grupo de dosis altas (p=0.04) <u>Otros Resultados</u> No diferencias significativas en las distintas pruebas entre el nivel basal y a los 12 meses y el nivel de cambio: • Test levantarse-andar – Dosis alta vs baja: [0.05 (-0.42 a 0.53) p=0.97 – Dosis alta vs placebo: [-0.03 (-0.50 a 0.44) p=0.99 – Dosis baja vs placebo: [-0.08 (-0.56 a 0.39) p=0.91 • Test sentarse-levantarse 5 veces – Dosis alta vs baja: [-0.06 (-0.83 a 0.72) p=0.98 – Dosis alta vs placebo: [-0.49 (-1.26 a 0.29) p=0.3 – Dosis baja vs placebo: [-0.43 (-1.21 a 0.34) p=0.39 • Cuestionario evaluación de salud – Dosis alta vs baja: [0.04 (-0.04 a 0.12) p=0.48 – Dosis alta vs placebo: [0.01 (-0.08 a 0.09) p=0.99 – Dosis baja vs placebo: [-0.03 (-0.11 a 0.05) p=0.58		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				• Escala actividad física para mayores – Dosis alta vs baja: [17.6 (-13.4 a 48.6) p=0.38 – Dosis alta vs placebo: [13.2 (-17.8 a 44.3) p=0.57 – Dosis baja vs placebo: [-4.4 (-35.5 a 26.8) p=0.94 • Masa muscular – Dosis alta vs baja: [-0.05 (-0.23 a 0.14) p=0.83 – Dosis alta vs placebo: [-0.1 (-0.29 a 0.08) p=0.39 – Dosis baja vs placebo: [-0.06 (-0.24 a 0.13) p=0.74 • N° de Caídas por grupo (p=0.92) – Dosis alta: 35, Dosis baja: 36, Placebo: 33 • No de sujetos con caídas por grupo (p=0.92) – Dosis alta: 22, Dosis baja: 24, Placebo: 23 Efectos adversos: No diferencias significativas entre los efectos adversos encontrados en los grupos: • Hipercalcemia (p=0.44) – Dosis alta: 0, Dosis baja: 2, Placebo: 0 • Hipercalcinuria (p=0.19) – Dosis alta: 7, Dosis baja: 1, Placebo: 1 • Nefrolitiasis (p=0.44) – Dosis alta: 0, Dosis baja: 1, Placebo: 0 • Caídas (p=1) – Dosis alta: 35, Dosis baja: 37, Placebo: 33 • Fracturas (p=1) – Dosis alta: 2, Dosis baja: 2, Placebo: 4 • Hospitalización (p=1) – Dosis alta: 1, Dosis baja: 1, Placebo: 1 • Muerte (p=1) – Dosis alta: 0, Dosis baja: 0, Placebo: 0		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>Seguridad</u> • Niveles calcio sérico (mg/dL): no diferencias a lo largo del seguimiento en los distintos grupos – Visita basal: $p=1$ – A los 30 días: $p=0.46$ – A los 60 días: $p=0.84$ – A los 120 días: $p=0.84$ – A los 240 días: $p=0.29$ – A los 365 días: $p=0.12$ • Niveles calcio en orina (mg): no diferencias a lo largo del seguimiento en los distintos grupos, excepto valores a los 60 días en el grupo de dosis alta con valores altos significativamente que grupo placebo ($p=0.001$) y dosis bajas ($p=0.007$) – Visita basal: $p=0.21$ – A los 60 días: $p<0.01$ – A los 120 días: $p=0.12$ – A los 365 días: $p=0.12$ • Niveles fósforo sérico: no diferencias entre los grupos a lo largo del seguimiento – Visita basal: $p=0.60$ – A los 365 días: $p=0.89$		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Gao et al. 2015 (79)	Diseño: Ensayo prospectivo abierto Objetivos: Evaluar los efectos de la suplementación con Ca en combinación con colecalciferol o calcitriol en los niveles de marcadores de recambio óseo, fuerza muscular, rendimiento físico y calidad de vida en mujeres postmenopáusicas Localización y periodo de realización: China	Población: Mujeres postmenopáusicas sanas que viven en comunidad Intervención: Ca y VitD Comparación: Resultados analizados: • recambio óseo, • fuerza muscular, • rendimiento físico • calidad de vida Tiempo de seguimiento: 2 años Revisión a los 12 y 24 meses	Nº participantes/grupo: 485, completan estudio 461 Grupo A, Ca solo: 251/262 Grupo B, Ca + colecalciferol: 101/107 Grupo C, Ca+ calcitriol: 109/116 Intervención grupo experimental: Ca (600 mg/d) + colecalciferol (800 UI/día) Ca (600 mg/d) + calcitriol (0.25 µg/día) Ca (600 mg/d) Todos fueron instruidos para realizar ejercicio físico Intervención grupo control: Método enmascaramiento: No explica si es aleatorizado o no Pérdidas post aleatorización: Total 24 9 dejaron el estudio para recibir tratamiento osteoporosis 2 se pierden en el seguimiento 12 no completaron el estudio Pérdidas por grupo: Grupo Ca solo: 11 Grupo Ca + colecalciferol: 6 Grupo Ca+ calcitriol: 6 Nota: variación en nº de pérdidas entre tabla y nº reales, falta un paciente	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales 461 mujeres Edad media: 63.44±5.04 años, no diferencias entre grupos No diferencias significativas en características basales entre los tres grupos a nivel de edad, IMC, y otras características Diferencias significativas entre características basales a nivel de: Grupo A: significativamente mayor fuerza en mano y puntos en SF-36 de calidad de vida que grupos B y C Grupo C: [25(OH)D] media fue significativamente mayor que en los otros dos grupos Resultados Concentraciones séricas de calcio, fósforo y PTH, así como, la función renal y hepática permanecen dentro de valores normales en los tres grupos a lo largo del seguimiento <u>Grupo A</u> • Grupo A 12 meses vs basal – Diferencias significativas (p<0.05) a nivel de: Niveles séricos de Calcio, fósforo, ALP, BUN, Cr, β-CTX (Nota: en texto esta diferencia aparece en 24 meses, en tabla a los 12), fuerza mano derecha, test de levantarse de la silla, e ítems del SF-36 (PF, VT, SF, MH). – No diferencias significativas en resto de variables • Grupo A 24 meses vs basal – Diferencias significativas (p<0.05) a nivel de: Niveles séricos de Calcio, fósforo, fuerza mano izquierda y derecha, test de levantarse de la silla, e ítems del SF-36 (PF, GH, VT, SF, MH). – No diferencias significativas en resto de variables • Grupo A 24 meses vs 12 meses – Diferencias significativas (p<0.05) a nivel de: Niveles séricos de Calcio, fósforo, ALP, Cr, y fuerza mano izquierda. – No diferencias significativas en resto de variables	Conclusión La suplementación con colecalciferol y Ca diario durante 24 meses mantiene e incluso mejora la calidad de vida, sin embargo, no modifico la fuerza muscular, el rendimiento físico, los niveles de marcadores de recambio óseo o las concentraciones de PTH. La suplementación con calcitriol y Ca ejerció un efecto protector sobre la fuerza muscular, el rendimiento físico y el estado de salud, junto con una supresión de los niveles de marcadores de recambio óseo Conflicto interés Financiación ministerio de ciencia y tecnología y otros organismos oficiales. No declaran conflictos interés limitaciones metodología deficiente en cuanto aleatorización, cegamiento y comparador No se presentan los resultados que respaldan las conclusiones del autor No analizan las diferencias entre los tres grupos, solo narrativamente	Riesgo de sesgo alto

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>Grupo B</u> - Grupo B 12 meses vs basal - Diferencias significativas ($p < 0.05$) a nivel de: Niveles séricos de Calcio, ALP, e ítems del SF-36 (PF, VT, SF, MH). - No diferencias significativas en resto de variables - Grupo B 24 meses vs basal - Diferencias significativas ($p < 0.05$) a nivel de: Niveles séricos de Calcio, fósforo, BUN, fuerza mano derecha, test de levantarse de la silla, e ítems del SF-36 (SF). - No diferencias significativas en resto de variables - Grupo B 24 meses vs 12 meses - Diferencias significativas ($p < 0.05$) a nivel de: Niveles séricos de fósforo, BUN y fuerza mano izquierda y derecha e ítems del SF-36 (PF, GH, VT, MH). - No diferencias significativas en resto de variables <u>Grupo C</u> - Grupo C 12 meses vs basal - Diferencias significativas ($p < 0.05$) a nivel de: Niveles séricos de Calcio, fósforo, Cr, β-CTX, P1NP, PTH, test de levantarse de la silla e ítems del SF-36 (SF). - No diferencias significativas en resto de variables - Grupo C 24 meses vs basal - Diferencias significativas ($p < 0.05$) a nivel de: Niveles séricos de Calcio, fósforo, ALP, BUN, β-CTX, P1NP, PTH, [25(OH)D], y test de levantarse de la silla. - No diferencias significativas en resto de variables - Grupo C 24 meses vs 12 meses - Diferencias significativas ($p < 0.05$) a nivel de: Niveles séricos de Ca, ALP, [25(OH)D] e ítems del SF-36 (SF). - No diferencias significativas en resto de variables Efectos adversos: No se informaron efectos adversos en el trascurso del estudio		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Cangussu et al. 2015 (78)	Diseño: ECA doble ciego, controlado con placebo Objetivos: Evaluar el efecto de la suplementación con VitD sola en la función muscular de mujeres postmenopáusicas jóvenes (< 65 años) Localización y periodo de realización: Brasil Reclutamiento septiembre 2013 febrero 2014 Registro ensayos clínicos Brasil RBR-222wfk	Población: Mujeres entre 50-65 años con al menos un año sin periodo menstrual, con antecedentes de caídas en el último año y DMO > -1.5 SD Intervención: VitD Comparación: placebo Resultados analizados: Fuerza muscular: - Test levantarse de la silla (piernas). Valores: - Fuerte: 16-20 repetición. - Regular: 8-15 repetición. - Débil: ≤ 7 repetición. - Fuerza agarre (mano) - Excelente: ≥ 31 kg izquierda y 34 kg derecha - Buena: 20-30 kg izquierda y 22-33 kg derecha - Pobre: ≤ 19 kg izquierda y 21 kg derecha - Sarcopenia: medida por la masa magra apendicular (MMA) ≤ 2 DS (< 5.75 kg/m²) [25(OH)D], valores: - Normales: ≥ 30 ng/ml - Hipovitaminosis: 29.9-20 ng/mL - Insuficiencia: 19.9-10 ng/mL - Deficiencia: 9.9-5 ng/ml - Deficiencia severa: < 5 ng/ml Tiempo de seguimiento: 9 meses (visitas cada 3 meses, análisis principio y final)	Nº participantes/grupo: Mujeres cribadas 458 Mujeres aleatorizadas: 160 - Grupo VitD: 80 mujeres - Grupo placebo: 80 mujeres Intervención grupo experimental: VitD3. 1000 UI de colecalciferol (5 gotas) durante 9 meses Intervención grupo control: Placebo (5 gotas), iguales características, forma y sabor que VitD Método enmascaramiento: Investigador principal y sujetos ciegos a la asignación. Aleatorización mediante ordenador en dos grupos Declaración CONSORT 2010 RBR-222wfk Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra, necesidad 69 mujeres por grupo Pérdidas post aleatorización: 20 interrumpieron el estudio	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Grupos homogéneos en todas las variables (características clínicas, antropométricas y de laboratorio), sin diferencias significativas. - Ambos grupos se clasificaron con sobrepeso (IMC 25-29.9 kg/m²) [25(OH)D] media, en ambos grupos era insuficiente Resultados <u>[25(OH)D]</u> Diferencias principio vs final de seguimiento por grupo ↑ significativo en grupo VitD: ↑ medio de 12.48 (p<0.001) ↓ significativa en grupo placebo: ↓ media de -3.14 (p=0.047) Diferencias entre grupos al final del seguimiento: (p=0.049) <u>Otros parámetros</u> No diferencias significativas en los grupos entre basal y final de seguimiento <u>Características antropométricas</u> Solo la MMA presentaba diferencias estadísticamente significativas en el grupo placebo con una reducción del valor en -6.8 % (p=0.030) <u>Fuerza muscular</u> - Test levantarse: diferencias significativas en el grupo VitD (p<0.0001) entre valores basales vs fin seguimiento. Aumento de fuerza muscular en grupo VitD en 25.3 %. Grupo placebo no presenta diferencias - Test de fuerza de agarre: no diferencias en ninguno de los grupos. <u>Adherencia</u> Adherencia media del 92 % en ambos grupos sin diferencias significativas Efectos adversos: Fueron pocos, leves y sin diferencias entre los grupos. Suspensión del estudio en 2 mujeres grupo VitD y 3 en grupo placebo por problemas gastrointestinales y dolor epigástrico	Conclusión La suplementación con VitD en mujeres postmenopáusicas es un factor protector contra la aparición de sarcopenia, permitiendo un aumento de la fuerza muscular y control de pérdida progresiva de masa magra Conflicto interés Declaran la financiación del estudio Los autores declaran ausencia de conflicto de interés limitaciones no aplicable a población general No presenta análisis comparado, solo diferencias con respecto a niveles basales para ambos grupos Mujeres con y sin déficit de vitamina D	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Wood et al. 2014 (85)	Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo y grupos paralelos Objetivos: Evaluar si el tratamiento con dosis bajas o altas de VitD3 vs placebo afecta a la función del músculo esquelético en mujeres postmenopáusicas escocesas. Como objetivo secundario, determinar si las mediciones de composición corporal afectan a las respuestas bioquímicas por el tratamiento Localización y periodo de realización: Escocia Reclutamiento entre enero y marzo de 2009	Población: Mujeres caucásicas postmenopáusicas que participan en estudio de VitD y ECV, detectadas en estudio sobre osteoporosis Intervención: VitD3 Comparación: placebo Resultados analizados: Primarios: - Fuerza de agarre Secundarios - Caídas - Variables bioquímicas Tiempo de seguimiento: 1 año (7 visitas de seguimiento)	Nº participantes/grupo: N = 305 aleatorizados Placebo: 102, AIT 100, finalizan 91 Dosis baja: 102, finalizan 84 Dosis alta: 101, finalizan 90 Intervención grupo experimental: VitD3: Grupo dosis baja: 400 UI/ diario/1 año Grupo dosis alta: 1000 UI/ diario/1 año Intervención grupo control: Placebo, idéntico durante un año Método enmascaramiento: Aleatorización mediante ordenador, con criterio minimizador mediante IMC. Participantes e investigadores fueron cegados en la intervención, durante el ensayo y el análisis Registro en ISRCTN20328039 Estudio diseñado para parámetros cardiovasculares, pero con acuerdo a priori de los valores estudiados en este trabajo. Pérdidas post aleatorización: Total 28 Placebo: 9 (3 retirados, 6 excluidos) Dosis baja: 13 (6 retirados, 7 excluidos) Dosis alta: 6 (1 retirado y 5 excluidos)	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Eda media (DE): 63.8±2.2 años Característica según IMC: n=305 Normal (113), sobrepeso (139) y obesos (53) No diferencias según IMC a nivel de total 25(OH)D, 1,25(OH)2D, Ca, fósforo o PTH. No diferencias en características basales entre los sujetos asignados al azar en los grupos de tratamiento, las categorías de IMC se distribuyeron homogéneamente en los tres grupos. Resultados Seguimiento > 85 % Adherencia al tratamiento > 95 % <u>Fuerza de agarre</u> Grupo total VitD: asociación positiva con: - Masa magra corporal (MMC) (R=0.342, p<0.001) - Masa magra apendicular (MMA) (R=0.333, p< 0.001) - Masa magra tronco (MMT) (R=0.284, p<0.001) El efecto de la VitD3 diaria (400 o 1000 UI) o el placebo no se asocian con fuerza de agarre (p=0.10) o caídas (p=0.65) al comparar valores basales vs seguimiento a 12 meses. <u>Respuesta bioquímica y funcionales a la vitamina D3 oral diaria (400 y 1.000 UI) y placebo durante 1 año según la categoría de IMC</u> No diferencias significativas entre los grupos por IMC en valores de 25(OH)D, 1,25(OH)2D, fósforo y PTH. Grupo tratamiento con VitD en dosis alta (1000 UI) los cambios medios de Ca presentaron diferencias significativas en función del IMC (p=0.01) <u>Dieta, luz y estado de VitD</u> Las asociaciones de la media de invierno con el verano del total de [25(OH)D] cambian con el peso basal (p=0.02), el IMC (p=0.04) y las mediciones de masa grasa total (p=0.01) y masa grasa tronco (p=0.004). Efectos adversos: No se relacionaron efectos adversos con las intervenciones	Conclusión Este tratamiento diario de VitD3 (400 o 1000 UI) durante un año no tuvo ningún efecto sobre la fuerza de agarre o las caídas. La respuesta del 25(OH)D sérico no se vio afectado por la composición corporal. Conflicto interés Declaran ausencia de conflictos de interés Declaran la financiación del estudio limitaciones datos no extrapolables a población general Inclusión de mujeres con y sin déficit de vitamina D	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Knutsen et al. 2014 (81)	Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo de grupos paralelos con tres grupos de igual tamaño Objetivos: Evaluar si la suplementación con VitD aumenta la fuerza muscular y la potencia en comparación con placebo en minorías étnicas con niveles de vitamina D presumiblemente bajos Localización y periodo de realización: Noruega Reclutamiento entre 20 enero y marzo de 2011 11 centros	Población: Grupos étnicos minoritarios que viven en Noruega adultos entre 18 y 50 años y sanos Inmigrantes (Medio Oriente, África o Sur de Asia y Sahara) Intervención: VitD3 Comparación: placebo Resultados analizados: Fuerza y potencia muscular, mediante: • Altura de salto • Test levantarse de la silla (5 veces) • Fuerza agarre Tiempo de seguimiento: 16 semanas	Nº participantes/grupo: 251 participantes 215 seguimiento • Grupo VitD3 25 µg/día: 84 • Grupo VitD3 10 µg/día: 85 • Placebo: 82 Intervención grupo experimental: VitD3 (25 o 10 µg) Grupo VitD3 25 µg/día Grupo VitD3 10 µg/día Intervención grupo control: placebo Método enmascaramiento: Tabletas idénticas en color, tamaño, sabor y empaquetamiento Aleatorización en bloques por ordenador en 3 y 6 bloques Cegamiento para todos los implicados: participantes, personal de investigación, investigadores, recolectores de datos y analistas NCT01263288 (mismo estudio que Knutsen et al. 2014 dolor) ECA con reglas CONSORT Pérdidas post aleatorización: 49 perdidos en el seguimiento o faltan datos	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales No diferencias basales entre los sujetos que completan el seguimiento y sujetos perdidos. No diferencias significativas en las características basales entre los tres grupos. [25(OH)D3] media: 26 nmol/L • 8 % $\geq$ 50 nmol/L • 42 % $\geq$ 25 nmol/L [25(OH)D2] media: 2.5 nmol/L PTH medio en plasma: en valores de referencia, • 31 % > valor referencia superior Resultados Adherencia al tratamiento: • 80 % sujetos consumen $\geq$ 80 % de los comprimidos • 69 % sujetos consumen $\geq$ 90 % de los comprimidos Cambios niveles entre basal y 16 semanas: • [25(OH)D3]: $\uparrow$ [25 µg] y [10 µg] $p < 0.001$, [placebo] no diferencias • PTH: $\downarrow$ [25 µg] $p < 0.001$, [10 µg] $p < 0.01$ y [placebo] no diferencias • Fosfatasa alcalina: $\downarrow$ [25 µg] $p < 0.05$ [10 µg] $p < 0.01$ y [placebo] no diferencias • Niveles de Ca. No diferencias en ninguno de los grupos. Cambios en fuerza, potencia muscular, grupos tratamiento vs placebo: No hay diferencias significativas en ninguna de las concentraciones de tratamiento vs placebo en las pruebas de: • Altura de salto ([25 µg] $p = 0.85$ y [10 µg] $p = 0.24$), • fuerza de agarre de mano ([25 µg] $p = 0.93$ y [10 µg] $p = 0.25$), • levantarse de la silla ([25 µg] $p = 0.99$ y [10 µg] $p = 0.77$) Análisis de subgrupos No diferencias significativas en análisis de concentración de [25(OH)D] (≥ 25 nmol/L vs < 25 nmol/L), sexo (hombres vs mujeres), edad (18-37 años vs 38-50 años) y región (Sur de Asia vs Medio Oriente vs Sur de África o Sahara). Existe una tendencia no significativa a un efecto positivo de los suplementos en los hombres y de un efecto negativo en mujeres. Efectos adversos: Los eventos adversos fueron pocos, leves e igualmente distribuidos entre los grupos de suplementación y placebo	Conclusión La suplementación diaria con 25 µg o 10 µg durante 16 semanas entre inmigrantes sanos del Medio Oriente, África o el Sur de Asia de entre 18-50 años con niveles bajos de [25(OH)D] no tuvo un efecto sobre la fuerza o potencia muscular a pesar del aumento significativo del nivel de [25(OH)D] y disminución en niveles de PTH. Conflicto interés Declaran financiación de distintos organismos y laboratorios que no influyeron en el desarrollo del estudio Los autores declaran ausencia de conflicto de interés limitaciones población restringida y específica. Datos no generalizables a población general Sujetos con y sin déficit de vitamina D	Riesgo de sesgo bajo

Anexo 5.2.12 Función pulmonar

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Sluyter et al. 2017 (67)	Diseño: Análisis prespecificado de una submuestra de participantes del estudio ViDA cuyo objetivo primario era evaluar enfermedad cardiovascular (ECA doble ciego, controlado con placebo) Objetivos: Examinar los efectos de la suplementación con VitD en la función pulmonar Localización y periodo de realización: Nueva Zelanda 2011-2012 ACTRN12611000402943	Población: Población general adulta entre 50-84 años Intervención: Suplementación de VitD Comparación: placebo Resultados analizados: Espirometría [25(OH)D] Análisis de subgrupos por: déficit de VitD, asma/EPOC o fumadores Tiempo de seguimiento: ≥ 1 año	Nº participantes/grupo: 517 sujetos del estudio ViDA seleccionados al azar a participar en el estudio, aceptaron 442 sujetos VitD: 226 Placebo: 216 Intervención grupo experimental: VitD3 (100 000 UI (2.5 mg) Primera dosis de 200 000 UI seguido de 100 000 UI/mensual Intervención grupo control: Cápsulas orales de gelatina blanda Método enmascaramiento: Aleatorización en bloques de 8/10 o 12 por etnia y grupos de edad de 5 años. Participantes y personal cegados a la asignación. Cápsulas de placebo y tratamiento idénticas. Pérdidas post aleatorización: Total 76 sujetos entre abandonos y sin datos de función pulmonar VitD: 45 Placebo: 31	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales No diferencias entre los abandonos y falta de datos de función pulmonar entre los dos grupos. Seguimiento medio: 1.1 años (0.9-1.5) Edad media: 65 años (50-84) Sexo: 58 % ♂ Asma: 14 % EPOC: 17 % [25(OH)D] <50 nmol/L (deficiencia VitD): 30 % Fumadores: 49 % Espirometría de grado A o B: similar entre los dos grupos VitD (30 %) y placebo (28 %) Resultados Ajustados por edad, sexo, etnia y peso: <u>Volumen espiratorio forzado en 1 s (ml) (VEF)</u> No diferencias entre los grupos en la línea base o en el seguimiento a nivel de: [media (IC95 %)] - muestra total: [16 (-19 a 51) p=0.38] - deficit vit D : [39 (-28 a 107) p=0.25] - Asma/EPOC: [40 (-33 a 112) p=0.28] - Deficiencia VitD + Asma/EPOC: [109 (-15 a 51) p=0.08] Diferencias significativas a favor del grupo de VitD en: - Fumar: [57 (4 a 109) p=0.03] - Fumar + déficit VitD: [122 (8 a 236) p=0.04] - Fumar + asma/EPOC: [160 (53 a 268) p=0.004] Similares resultados en z score (muestra a cuantas unidades de DE se ubica el valor medido en el paciente con respecto al valor teórico promedio): Fumar: [0.13 (0.01 a 0.24) p=0.03] - Fumar + asma/EPOC: [0.35 (0.11 a 0.59) p=0.005]	Conclusión La suplementación mensual de altas dosis de VitD durante al menos un año, aumenta la concentración sérica de 25(OH)D > 50 nmol/L, con respecto al placebo, pero no mejora la función pulmonar en la población general. El análisis de subgrupos muestra que suplementos de VitD mejora la función pulmonar en sujetos que fuman o han fumado, presentan déficit de VitD o asma/EPOC Conflicto interés Declaran la financiación del estudio Los autores declaran no tener conflicto de interés limitaciones análisis secundario a otro estudio alto número de pérdidas durante el seguimiento Problemas de aplicabilidad: reclutamiento de pacientes de consultas médicas y grupos comunitarios de minorías étnicas Sujetos con déficit de VitD escasos (27%, 30%)	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>Capacidad vital forzada (ml) (CVF)</u> El efecto de la suplementación con VitD no fue significativo en ninguno de los análisis. La tendencia es positiva hacia el suplemento. Similares resultados en z score <u>VEF/CVF (%)</u> Valores no significativos, aunque con tendencia positiva hacia la suplementación. Solo diferencias significativas a favor de la suplementación en: • Fumar: [1.1 (0 a 2.5) p=0.05] • Fumar + asma/EPOC: [3 (0.7 a 5.4) p=0.01] Similares resultados en z score: • Fumar + asma/EPOC: [0.37 (0.08 a 0.65) p=0.01] <u>Análisis posteriores</u> VEF mejora más en grupo con suplemento VitD que alguna vez fumaron, que en los que nunca fumaron (p=0.02). esto ocurre tb en sujetos con déficit (p=0.048) y sujetos con asma/EPOC (p=0.0005). Coefficiente de correlación entre los cambios de [25(OH)D] y las medidas de la función pulmonar, dirección positiva a favor de suplementación en especial en sujetos fumadores. Efectos adversos: No se describen		

Anexo 5.2.13 Función tiroidea

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Knutsen et al. 2017 (109)	Diseño: Análisis secundario de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo sobre fuerza muscular y poder muscular en minorías étnicas de Noruega, realizado en 2014. Objetivos: Evaluar si la suplementación con VitD en comparación con placebo podría reducir los niveles de anticuerpos tiroideos Localización y periodo de realización: Oslo, Noruega Reclutamiento entre enero y junio de 2011 NCT01263288 (del primer ECA)	Población: Población sana entre 18 y 50 años que nacieran padre nacidos en Medio Oriente, África o sur de Asia Intervención: Suplementación con VitD3 25 µg/día (1000 UI) o 10 µg/día (400 IU) durante 16 semanas Comparación: Placebo igual en tamaño, color, sabor y empaquetamiento Resultados analizados: 25(OH)D Cambios en T2-T1 Parámetros tiroideos: TPOAb, TSH y fT4 Mismas variables ajustadas por edad, sexo, nivel básico de 25(OH)D Tiempo de seguimiento: 16 semanas	Nº participantes/grupo: 301 entrevistados-250 cumplen criterios inclusión y aleatorizados D3 25 µg: 83 sujetos, con resultados 73 D3 10 µg: 85 sujetos, con resultados 69 Placebo: 82 sujetos, con resultados 71 Intervención grupo experimental: Suplemento durante 16 semanas de: D3 25 µg/día (1000 UI) D3 10 µg/día (400 IU) Intervención grupo control: Placebo durante el mismo tiempo que el tratamiento Método enmascaramiento: Aleatorización en tres grupos mediante ordenador por género y etnia. Participantes, personal de investigación, investigadores y recolectores de datos eran ciegos. Pérdidas post aleatorización: Total, pérdidas, abandonos o excluidos: 38 participantes D3 25 µg: 11 D3 10 µg: 16 Placebo: 11	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales 73 % mujeres 86% asisten visita seguimiento Edad media: ♂ 39±7.8 años y ♀ 37±7.7 años El 80 % consumió > 80 % del tratamiento y el 69 % > 90 % 95 sujetos procedían sur Asia 36 de Medio Oriente y 119 de África Resultados <u>25(OH)D</u> Diferencias significativas ($p < 0.001$) en los dos grupos de intervención entre el nivel inicial y después de 16 semanas. 25(OH)D3 vs placebo: [23 (19-27) $p<0.001$] y ajustado [23 (18-27) $p<0.001$] 25(OH)D3 25 µg: pasa de 27 a 52 nmol/L 25(OH)D3 10 µg: pasa de 27 a 43 nmol/L No diferencias en grupo placebo <u>Resultados tiroides</u> Total, grupo VitD3 vs placebo No diferencias significativas a nivel de: - TPOAb: [27 (-17-72) $p=0.23$] y ajustado [28 (-17-72) $p=0.23$] - TSH: [-0.10 (-0.54-0.34) $p=0.65$] y ajustado [-0.11 (-0.54-0.33) $p=0.64$] - fT4: [0.09 (-0.37-0.55) $p=0.70$] y ajustado [0.06 (-0.39-0.52) $p=0.78$] Solo diferencias en: - Plasma PTH: [-1.54 (-2.56- -0.51) $p=0.003$] y ajustado [-1.50 (-2.51- -0.49) $p=0.004$] D3 10 µg vs placebo No diferencias en: - TPOAb: ($p=0.64$) y ajustada ($p=0.59$) - TSH: ($p=0.21$) y ajustada ($p=0.21$) - fT4: ($p=0.66$) y ajustada ($p=0.72$) D3 25 µg vs placebo No diferencias en: - TPOAb: ($p=0.07$) y ajustada ($p=0.08$) - TSH: ($p=0.93$) y ajustada ($p=0.94$) - fT4: ($p=0.83$) y ajustada ($p=0.91$) Efectos adversos: no descritos	Conclusión La suplementación diaria con VitD3 (25 o 10 µg) durante 16 semanas en comparación con placebo no produce efecto sobre niveles tiroideos en población inmigrante adulta. Conflicto interés Autores declaran no conflictos limitaciones Tiempo seguimiento limitado No generalizable a población general Sujetos con y sin déficit de vitamina D Análisis secundario de ECA anterior. El estudio primario no fue diseñado para este objetivo	Riesgo de sesgo bajo

Anexo 5.2.14 Efecto en los procesos inflamatorios

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
Jamka et al. 2016 (96)	Diseño: RS con metanálisis de estudios de intervención (ECAs) Objetivos: Evaluar el efecto de la suplementación con VitD en biomarcadores inflamatorios en sujetos obesos o con sobrepeso Localización y periodo de realización: Realización: enero 2015 y julio 2015 Búsqueda: sin límite temporal hasta julio 2015	Población: Sujetos obesos o con sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) suplementados con VitD Intervención: Colecalciferol (VitD3) Ergocalciferol (VitD2) Forma activa de: 1α(OH)D 1,25(OD)D Administración aislada o en combinación con Ca u otras recomendaciones dietéticas Comparación: No se documenta Resultados analizados: Concentraciones de citoquinas proinflamatorias y PCR (proteína C reactiva) Mediante DME (diferencias de medias estandarizadas)	Tipo de estudios incluidos: ECAs Método evaluación calidad: Escala de Newcastle Ottawa (basada en 9 puntos, alta calidad ≥ 7) Protocolo publicado PROSPERO (CRD42015016416) Sesgo de publicación: gráficos de embudo Todos los estudios presentan calidad alta con valoración de 8.	Nº estudios incluidos: 13 ECAs incluidos (n=1955, rango (23-332) 11 estudios en adultos (edad media 71.7 años), 2 en niños y adolescentes (13.6 años) Mayoría mujeres IMC medio entre 26.1 y 39.5 kg/m2 Año de publicación entre 2007-2015 Suplemento: colecalciferol (12 estudios): dosis entre 700-200 000 UI Ergocalciferol (1 estudio): 150 000 UI Duración medio tratamiento 41 semanas (4-156 semanas) Resultados: <i>Efecto VitD en [25(OH)D] en suero</i> Mayoría estudios niveles basales de [25(OH)D] en deficiencia o insuficiencia, valores entre 12-32.6 ng/ml, similares en ambos grupos intervención y control. Suplementación con VitD aumentó [25(OH)D] plasmático en los grupos de intervención, pasando valores 20-80 ng/ml <i>Concentraciones plasmáticas de PCR, TNF-α y IL-6</i> - PCR (Proteína C reactiva): 13 estudios. [PCR] $\downarrow$ 6 estudios y $\uparrow$ 5 estudios. Diferencias significativas entre valores basales y postratamiento solo en 3 estudios. Metanálisis: suplementación con vit D no tuvo efecto significativo en los niveles de PCR [DME -0.11 (-0.27-0.04) p=0.15]. Iata heterogeneidad p=0.02 Análisis de subgrupos (edad, dosis y Tiempo) no muestran diferencias. Existe asociación entre edad y [PCR] - TNF-α (factor de necrosis tumoral alfa): 5 estudios [TNF-α] $\downarrow$ 4 estudios y tendencia similar en los grupos de control. Solo un estudio presentaba diferencias significativas. Metanálisis: suplementación con vit D no tuvo efecto significativo en los niveles de TNF-α [DME 0.13 (-0.38-0.12) p=0.31] Alta heterogeneidad p=0.0005 Análisis de subgrupos (edad, dosis y Tiempo) no muestran diferencias. - IL-6 (interleucina-6): 8 estudios. Se observó heterogeneidad entre los resultados. [IL-6] $\downarrow$ 4 estudios y $\uparrow$ en otros 4, en ambos casos sin diferencias significativas. Metanálisis: no muestra efecto significativo en la [IL-6] por los suplementos de vit D [DME 0.10 (-0.43-0.63) p=0.71]. Alta heterogeneidad p<0.00001 Análisis de subgrupos (edad, dosis y Tiempo) no muestran diferencias.	Conclusiones: La revisión sugiere que la suplementación con VitD no tiene efecto significativo en biomarcadores inflamatorios en sujetos obesos o con sobrepeso Comentarios: 3 estudios no entrarían en nuestro estudio niños y adolescentes. Hace análisis conjuntamente. Pocos estudios muy heterogéneos Limitaciones Sesgos No existe una descripción del comparador y no se documenta el sesgo de los estudios individuales, ni tampoco se justifica la combinación de estudios o la heterogeneidad Conflicto de interés: Declaran ausencia de conflictos Financiación	Baja (Calidad determinada mediante herramienta AMSTAR-2)

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Sinha-Hikim et al. 2015 (97)	Diseño: ECA Objetivos: Evaluar el efecto de la suplementación con VitD en las concentraciones séricas de biomarcadores inflamatorios en pacientes con pre-diabetes Localización y periodo de realización: EE.UU.	Población: Sujetos latinos y afroamericanos ≥ 40 años que puedan tener prediabetes e hipovitaminosis D (VitD < 30 ng/ml) Intervención: VitD Comparación: placebo Resultados analizados: Biomarcadores inflatorios : • hsCRP • IL-6 • PAI-1 • TNF-α • IGF-1 Tiempo de seguimiento: 12 meses	Nº participantes/grupo: Aleatorizados 99 sujetos 80 sujetos, 40 en cada grupo Intervención grupo experimental: VitD3 (1000 UI/gota o 35.714 UI/ml) (100 % VitD basal) x kg peso x 15.7 = UI, objetivo 65-90 ng/ml/semana Intervención grupo control: Placebo (triglicérido de cadena media) Método enmascaramiento: Aleatorización al azar Cegamiento sujeto a tratamiento Pérdidas post aleatorización: Ninguna pérdida (primer artículo de este grupo)	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Dosis promedio 85 300 UI ± 16 000/semana (rango 64 700-134 000) 80 sujetos prediabéticos (73 intolerancia glucosa y 7 glucosa en ayunas) 21 (27 %) obesos con hipertensión 49 (61 %) obesos sin hipertensión 5 (6 %) no obesos con hipertensión 5 (6 %) no obesos sin hipertensión No diferencias significativas en características basales entre los grupos Resultados <i>[25(OH)D]</i> ↑ niveles grupo VitD en 70 ng/ml. No cambian en grupo placebo <i>Biomarcadores inflamatorios</i> No diferencias significativas entre placebo y grupo VitD <i>Subgrupos</i> No diferencias por sexo, datos no mostrados Efectos adversos: No se observó aumento de Ca en suero o en orina	Conclusión La suplementación durante un año de altas dosis de VitD en sujetos prediabéticos y con hipovitaminosis D no afecta a los niveles de los biomarcadores séricos inflamatorios. Conflicto interés Declaración de financiación Los autores no realizan declaración de conflictos de interés Sesgos los investigadores no describen la técnica de muestreo El investigador no estaba cegado, pero no se considera un sesgo importante limitaciones Dado que no era el objetivo primario no se realizó un cálculo de la potencia Aplicabilidad Se restringe a pacientes con prediabetes	Riesgo de sesgo alto

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Waterhouse et al. 2015 (98)	Diseño: Análisis secundario de ECA Objetivos: Evaluar el efecto de la suplementación de VitD en los marcadores inflamatorios Localización y periodo de realización: Australia Reclutamiento entre octubre 2010 y marzo 2011	Población: Muestra poblacional de australianos mayores (60-84 años) Intervención: VitD3 Comparación: Placebo Resultados analizados: [25(OH)D] PCR Leptina Adiponectina Relación leptina: • adiponectina, • IL-6 y • IL-10 Análisis por subgrupos: • Sexo • Edad (<70 vs ≥ 70) • IMC (<25 vs ≥25) • [25(OH)D] (<30 vs ≥30) • Tiempo de recolección de muestra (≤ 7vs >7) Tiempo de seguimiento: 1 año	Nº participantes/grupo: 644 personas divididas en estratos de 5 años, sexo, zona y lugar de residencia. Aleatorizados 615 Placebo: 205 VitD 750 µg: 203 VitD 1500 µg: 205 Intervención grupo experimental: Colecalcifereol (VitD3)/mes durante 12 meses Intervención grupo control: placebo Método enmascaramiento: Aleatorización 1:1 en 3 brazos Participantes, investigadores y personal cegados hasta completar análisis de primeros resultados Calculado el NNT (número necesario tratar) Pérdidas post aleatorización: 29 sujetos Placebo: 9 VitD 750 µg: 12 VitD 1500 µg: 10	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales 615 completaron el estudio 95 % completan el estudio 96 % toman al menos 10/12 tratamiento Edad entre 60-84 años. Media 72±7 años Sexo: 46 % ♀ [25(OH)D]: similares en los 3 grupos % sujetos con [25(OH)D]>75 nmol/L diferencias entre los grupos: grupo 1500 µg:54 % grupo 750 µg: 24 % placebo: 1 % Resultados [25(OH)D] grupo 1500 µg (178±20 nmol/L) grupo 750 µg (164±17 nmol/L) placebo; no se modifica (45±15 nmol/L) <i>Biomarcadores inflamatorios</i> No presentan diferencias entre los grupos a los 12 meses Solo el IL-6 en percentil 75 fue más alto en el grupo 1500 µg que placebo [(0.5-5.8) p=0.10] <i>Subgrupos</i> Solo significación por edad en leptina y LAR (tasa de leptina adiponectina). Sujetos < 70 años presentan valores más altos en grupo 750 µg y más bajos en el grupo 1500 µg vs placebo y el patrón opuesto se ve en el grupo ≥70 años. Efectos adversos: No se describen	Conclusión A pesar de las diferencias en la [25(OH)D] después de 12 meses de suplementación, no se encontraron efectos significativos con los niveles de citosinas o adipocinas, excepto la IL-6. Los resultados muestran la incertidumbre de la efectividad de los suplementos de VitD para mejorar los biomarcadores inflamatorios y la necesidad de entender mejor el funcionamiento y los efectos antes de recomendar la administración habitual en población general. Conflicto interés Declaran la financiación del estudio. Un autor declara sus posibles conflictos limitaciones no existen valores basales de marcadores inflamatorios para poder comparar Aplicabilidad Poblaciones mayores; dosis única mensual (bolo) comentarios: mismos pacientes que estudio incluido para infecciones (Tran et al. 2014)	Riesgo de sesgo media

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Barker et al. 2015 (95)	Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo Objetivos: Investigar si la suplementación con VitD se asocia con una disminución de citoquinas y si esta suplementación aumenta el trabajo y la fatiga durante el ejercicio fatigante Localización y periodo de realización: EE.UU. Datos entre septiembre 2012 y mayo 2013	Población: Adultos sanos y moderadamente activos (30 minutos/3 veces semana) Niveles VitD: Insuficiente < 29 ng/ml Suficiente > 30 ng/ml Intervención: VitD y ejercicio Comparación: Placebo + ejercicio Resultados analizados: [25(OH)D] (ng/ml) 1,25(OH)D Citosinas Hormona paratiroidea Ca Torque isométrico Análisis isocinéticos Tiempo de seguimiento: 35 días	Nº participantes/grupo: 46 sujetos sanos - Placebo: 15 - Grupo 4000 UI: 14 - Grupo 8000 UI: 17 Intervención grupo experimental: Colecalciferol 4000 UI/día Colecalciferol 8000 UI/día Intervención grupo control: placebo Método enmascaramiento: Aleatorización: 1 en tres grupos por género y en bloques de 6 Pérdidas post aleatorización:	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Características generales basales no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Edad 32±7 años IMC 25.3±4.5 kg/m² [25(OH)D]: 34.8±12.2 ng/mL El 70 % sujetos eran suficientes de VitD antes de la suplementación Resultados [25(OH)D] ↑ significativamente vs basal en grupos de vit D (grupo 4000 UI ↑29 % y 8000 UI 57 %), sin embargo, la diferencia de aumento entre los dos grupos de VitD no fue significativa [1,25(OH)D] ↑ significativamente vs basal en grupos de vit D (grupo 4000 UI ↑12 % y 8000 UI 38 %). Las concentraciones no presentaban diferencias significativas al final del Tto entre los grupos de vit D. <i>Citoquinas</i> Las concentraciones séricas no fueron significativamente diferentes entre los grupos antes o después del suplemento <i>Subgrupo</i> La suplementación de vit D aumentó los valores de IFN-γ (interferón-γ) e IL-10 (interleucina-10) de forma significativa en sujetos con 25(OH)D insuficientes vs suficiente <i>Ejercicio isométrico de rodilla</i> Suplementación aumenta concentraciones séricas de 25(OH)D y 1,25(OH)D sin alterar el torque isométrico máximo del extensor de rodilla Trabajo y fatiga laboral no difieren entre los grupos. El torque isométrico y los resultados isocinéticos fueron similares al estratificar por estado inicial de vit D (datos no mostrados) Efectos adversos:	Conclusión El suplemento de VitD podría aumentar los niveles de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias en sujetos con niveles de 25(OH)D bajo. Conflicto interés Declaran financiación No declaran los conflictos de interés limitaciones poco seguimiento	Riesgo de sesgo alto

Anexo 5.2.15 Dolor

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
Straube et al. 2015 (88)	Diseño: Actualización de RS Cochrane de 2009, Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de la suplementación dietética en el dolor crónico vs placebo Localización y periodo de realización: 2009-febrero 2015	Población: Adulta (> 15 años) con dolor crónico Intervención: Administración de suplemento de VitD (oral o parenteral) Comparación: Placebo o comparador activo Resultados analizados: [25(OH)D] Alivio del dolor Efectos adversos Calidad de vida Nº retirados	Tipo de estudios incluidos: ECAs con comparador placebo u otras intervenciones Método evaluación calidad: Oxford Quality Scale y Manual Cochrane para RS	Nº estudios incluidos: 792 referencias, incluidos 6 (n=517 sujetos) de la actualización y 4 (n=294 sujetos) de RS anterior. Total 10 estudios: • Artritis reumatoide (4 estudios) • Artrosis de rodilla (2 estudios) • Polimialgia reumática (1 estudio) • Dolor musculoesquelético no-específico (1 estudio) • Dolor musculoesquelético difuso (1 estudio) • Fibromialgia (1 estudio) Edad media 42-68 años Rango mujeres 41-100 % Preparación, dosis y duración variaron entre los estudios Mayoría estudios [25(OH)D] < 20 ng/ml Resultados: 6 estudios calidad alta, 3 media y 1 baja. Estudios heterogéneos en participantes incluidos, intervenciones, duración y resultados <u>Eficacia</u> Artritis reumatoide Los estudios no mostraron una dirección del efecto de la VitD. Se produce un ↑ de niveles de VitD en grupos de suplemento vs placebo, los ↑ fueron pequeños o moderados Artrosis de rodilla En los 2 estudios incluidos no se informaron resultados de respuesta al dolor Polimialgia reumática: ningún beneficio Dolor musculoesquelético no-específico Pequeño efecto positivo sobre el dolor musculoesquelético persistente no específico. Dolor musculo-esquelético difuso: indicio de beneficio de VitD en inmigrantes no occidentales Fibromialgia: indicio de beneficio con suplemento de VitD. No se informaron resultados de respuesta al dolor <u>Resultados de seguridad</u> En general los efectos adversos fueron infrecuentes y no pareció diferir entre los grupos tratado con VitD o placebo. Las pérdidas o retiradas fueron infrecuentes y similares entre VitD y placebo	Conclusiones: Debido a las limitaciones y a la falta de resultados de los estudios la evidencia debe considerarse incompleta, y no se puede llegar a una conclusión definitiva para la práctica clínica. Por el momento no existe un beneficio claro demostrable del suplemento de la VitD en el dolor crónico en adultos. La deficiencia o insuficiencia de VitD puede dictar el tratamiento con VitD, pero no se debe esperar una reducción de la intensidad del dolor Comentarios: Los estudios incluidos son heterogéneos en distintas variables por lo que no se pueden agrupar los datos Conflicto de interés: Declaran ausencia Financiación	AMSTAR-2, Media

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Knutsen et al. 2014 (87)	Diseño: Estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo Objetivos: Examinar si los suplementos con VitD3 diaria (25 µg o 10 µg) reducirían el dolor de cabeza o el dolor muscular esquelético en comparación con placebo en población minoritaria étnica adulta Localización y periodo de realización: Noruega Reclutamiento entre enero y junio de 2011	Población: Grupos étnicos minoritarios, inmigrantes (Medio Oriente, África o Sur de Asia y Sahara) que viven en Noruega. Adultos entre 18 y 50 años y sanos y se presupone bajo nivel de 25(OH)D. Intervención: VitD3 Comparación: placebo Resultados analizados: Cambio en parámetros de dolor mediante: • Escala analógica visual VAS • Prueba de impacto HIT-6: – dolor de cabeza – calidad vida en dolor, participación social, actividad física e intelectual o angustia • uso de analgésicos en 2 últimas semanas Tiempo de seguimiento: 16 semanas	Nº participantes/grupo: 301 presentadas, cumplieron criterios 251 participantes y se asignaron al azar Total, seguimiento 215 sujetos • Grupo VitD3 25 µg/día: 84 • Grupo vit D3 10 µg/día: 85 • Placebo: 82 Intervención grupo experimental: Vit D3 (25 o 10 µg) • Grupo vit D3 25 µg/día • Grupo vit D3 10 µg/día Intervención grupo control: placebo Método enmascaramiento: NCT01263288 (mismo estudio que Knutsen et al. 2014 para fuerza y potencia muscular) EudraCT (2010-021114-36) Tabletas idénticas en color, tamaño, sabor y empaquetamiento Aleatorización en bloques por ordenador en 3 y 6 bloques Cegamiento para todos los implicados: participantes, personal de investigación, investigadores, recolectores de datos y analistas Cumple normas CONSORT Pérdidas post aleatorización: 36 perdidos en el seguimiento o faltan datos	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales No diferencias significativas en las características basales entre los tres grupos a nivel de edad, sexo, educación, nivel [25(OH)D], dolor de cabeza o dolor muscular. [25(OH)D3] media: 26 nmol/L • 8 % $\geq$ 50 nmol/L • 42 % $\geq$ 25 nmol/L <u>2 semanas:</u> 93 % tenía dolor y 58 % más de tres puntos de dolor ♀ más puntos dolor (4.7) vs ♂ (3.4) p=0.002 Total, sujetos 7 % no presentaban dolor (13 % ♂ y 4 % ♀) <u>4 semanas:</u> 63 % tenían dolor de cabeza ♀ 68 % vs ♂ 48 % p=0.003 HIT-6: puntuación de 60 (42-78) • No diferencias entre géneros [25(OH)D] No asociación entre [25(OH)D3] sérico y: • HIT-6 al principio del estudio (p=0.84) • VAS cabeza, p=0.91 • VAS total, p=0.11 • Nº sitios dolor, p=0.10 • Proteína C reactiva (PCR) p=0.07 No diferencias estratificado por género Resultados Adherencia al Tto: • 80 % sujetos consumen $\geq$ 80 % de TTo • 69 % sujetos consumen $\geq$ 90 % de TTo <u>Cambios niveles entre basal y 16 semanas:</u> • [25(OH)D3]: ↑ [25 µg], [10 µg] p<0.001 y [placebo] no diferencias • PTH: ↓ [25 µg] p<0.0001, [10 µg] p<0.002 y [placebo] no diferencias (p=0.24)	Conclusión La suplementación diaria de VitD3 ([25 µg] y [10 µg]) durante 16 semanas vs placebo no redujo las puntuaciones de dolor de cabeza, o el dolor muscular esquelético en una población sana de inmigrantes adultos de oriente medio, África o sur de Asia que residen en Noruega Conflicto interés Declaran financiación de distintos organismos y laboratorios que no influyeron en el desarrollo del estudio Los autores declaran ausencia de conflicto de interés limitaciones población restringida y específica. Datos no generalizables a población general	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				<u>Medidas finales</u> No efectos significativos de suplementos de vit D3 total vs placebo en: • Dolor pasadas 2 semanas: – Efecto [OR 1.07 (0.34-3.43)] p=0.91 – Efecto ajustado: [OR 1.15 (0.34-3.96)] p=0.82 • Analgésicos últimas 2 semanas – Efecto [OR 1.98 (0.99-3.95)] p=0.05 – Efecto ajustado: [OR 2.10 (1.03-4.30)] p=0.04 • Dolor de cabeza pasadas 2 semanas: – Efecto [OR 1.0 (0.51-1.96)] p=1 – Efecto ajustado: [OR 1.01 (0.50-2.04)] p=0.97 • Dolor de cabeza pasadas 4 semanas – Efecto [OR 0.97 (0.50-1.91)] p=0.94 – Efecto ajustado: [OR 0.99 (0.49-1.99)] p=0.97 • N° de sitios de dolor: – Efecto [IRR 1.08 (0.86-1.35)] p=0.52 – Efecto ajustado: [IRR 1.10 (0.88-1.37)] p=0.42 • VAS total – Efecto [β 27 (-17-71)] p=0.23 – Efecto ajustado: [β 31 (-14-75)] p=0.18 • VAS dolor cabeza – Efecto [β -1.0 (-10-8)] p=0.83 – Efecto ajustado: [β -0.7 (-9.7-8.3)] p=0.88 • HIT-6 pasadas 4 semanas – Efecto [β 0.3 (-3.5-4.0)] p=0.89 – Efecto ajustado: [β 0.4 (-3.3-4.1)] p=0.82 • PCR – Efecto [β -0.3 (-2.2-1.5)] p=0.74 – Efecto ajustado: [β -0.2 (-2.1-1.6)] p=0.80 No efectos significativos de la suplementación analizada de forma individual de cada grupo [25 µg] y [10 µg] vs placebo Efectos adversos: Los eventos adversos fueron pocos, leves e igualmente distribuidos entre los grupos de suplementación y placebo y los síntomas se consideraron no relacionados con la intervención		

Anexo 5.2.16. Efecto en el tromboembolismo venoso

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Blondon et al. 2015 (101)	Diseño: Análisis secundario de un ECA (WHI CaD trial) doble ciego controlado con placebo sobre fractura de cadera y cáncer colorrectal Objetivos: Investigar si los suplementos de calcio y VitD reducen el riesgo de TEV (tromboembolismo venoso) en mujeres posmenopáusicas Localización y periodo de realización: 40 centros de EE.UU. 2005	Población: Mujeres postmenopáusicas entre 50-79 años que participan en estudio WHI CaD trial son invitadas al nuevo estudio de extensión. Intervención: VitD + Ca Comparación: placebo Resultados analizados: TEV, Nivel 25(OH)D Secundarios: - TVP (Trombosis venosa profunda) - EP (embolismo pulmonar) Tiempo de seguimiento: Seguimiento cada 6 meses durante una media de 7.1±1.4 años	Nº participantes/grupo: Reclutadas en ECAs primarios 68.132 Aceptaron participar en CaD ECAs: 36.282 Grupo VitD+Ca: 18.176 Grupo placebo: 18.106 Aceptaron participar en la prolongación con seguimiento observacional (5 años): 29.862 Análisis por intención de tratar Intervención grupo experimental: 1000 mg Ca + 400 UI D3/diario Intervención grupo control: placebo Método enmascaramiento: Aleatorización 1:1, por centro clínico y edad. Mediante ordenador Pérdidas post aleatorización: Grupo VitD+Ca: 1240 Grupo placebo: 1291 Pérdida de < 2%, igual en cada grupo	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales No diferencias significativas entre los dos grupos Edad media: 62.4 años IMC: 29kg/m² Resultados <u>TEV</u> Grupo VitD+Ca: 320 Grupo placebo: 348 No diferencia de eventos de TEV entre los grupos [0.92 (0.79-1.07) p=0.28] Análisis de sensibilidad por adherencia al tratamiento no modifica resultados <u>Análisis secundario</u> TVP: [0.97 (0.82-1.16) p=0.76] EP: [0.92 (0.73-1.16) p=0.48] TEV idiopático: [0.62 (0.42-0.92) p=0.02] TEV secundario: [0.98 (0.83-1.06) p=0.85] Solo el TEV idiopático presenta diferencias significativas entre los grupos <u>Análisis sensibilidad</u> No se encontró interacción en análisis de subgrupo por edad, raza o consumo de VitD o Ca u otras variables <u>Seguimiento post-intervención</u> Nuevos eventos TEV Grupo VitD+Ca: 247 Grupo placebo: 219 Combinando la fase de intervención y postintervención no se observa diferencias [1 (0.89-1.12)] Efectos adversos: No reportados	Conclusión 7 años de suplementación diaria de 400UI de VitD y 1000mg Ca no reducen el riesgo general TEV entre las mujeres posmenopáusicas. Los resultados no respaldan el uso de suplementos. La observación sobre el riesgo de TEV idiopático justifica investigaciones adicionales para caracterizar mejor el papel de la VitD Conflicto interés Declaran no tener conflicto limitaciones Análisis secundario, población aleatorizada para otros estudios El 55.7% de los TEV fueron autoreportados (S=78%; E>99%) Difícilmente generalizable a población general Sujetos con y sin déficit de vitamina D	Riesgo de sesgo bajo

Anexo 5.2.17. Mortalidad

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
Bjelakovic et al. 2014 (86)	Diseño: Revisión sistemática con metanálisis de ECA Objetivos: Evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de los suplementos de VitD sobre la mortalidad en adultos sanos o con una enfermedad en fase estable Localización y periodo de realización: Búsqueda hasta febrero 2012. Revisión Cochrane	Población: Adulta > 18 años: - Sanos o reclutados de población general - Con enfermedad específica en fase estable - Déficit de VitD Excluidos: - Osteoporosis - Embarazadas o lactantes - Cáncer Intervención: Administración de VitD en distintas dosis duración de tratamiento y vía de administración. VitD en: - D3 (colecalfiferol) - D2 (ergocalciferol) - forma activa: 1α-hidroxivit D (alfacalcidol) 1,25-dihidroxivit D (calcitriol) Comparación: Placebo idéntico o no intervención Resultados analizados: Resultados primarios: - Mortalidad por cualquier causa - Efectos adversos Resultados secundarios: - Mortalidad por cáncer - Mortalidad por ECV - Mortalidad por fracturas - Otras causas de mortalidad - Calidad de vida - Economía de la salud	Tipo de estudios incluidos: ECA independientemente del cegamiento Se incluyeron ECA de prevención primaria y secundaria Método evaluación calidad: la calidad de los estudios se evaluó mediante un análisis del riesgo de sesgo (alto, incierto, bajo) de: - Secuencia de asignación - Ocultamiento de la asignación - Cegamiento - Datos incompletos - Selección de resultados - otros Aplicación de GRADE Extracción de datos 6 autores Análisis de sensibilidad	Nº estudios incluidos: 5995 referencias—incluidos 56 ECAs informan mortalidad Nº participantes: 95 286, rango (46-36 282), mediana 226 Edad: rango (18-107 años) Sexo: ♀ 77 % participantes Mayoría estudios riesgo de sesgo bajo: 30 ECA bajo riesgo y 26 ECA control de sesgo. Para total de estudios no encontraron evidencia significativa de sesgos - Tipo aleatorización 54 asignación aleatoria individual 2 asignación aleatoria por grupos - Diseño: 48 diseño paralelo 8 diseño factorial 2x2 - Localización: 34 Europa, 9 América Norte, 9 Oceanía y 4 asia - Financiación: 38 farmacéuticas administraban VitD gratuitamente 18 no indicaban - Resultados: - Primarios: 48 ECA (94 491 participantes) - Secundarios: 8 ECA (795 participantes) - Intervención: - Colecalciferol (D3): 38 ECA (75 927 sujetos). - Ergocalciferol (D2): 12 ECA (18 349 sujetos). - Alfacalcidol: 4 ECA (617 sujetos), - Calcitriol: 3 ECA (430 sujetos) - Comparación: - Placebo: 44 ECA - No intervención: 12 ECA Cointervenciones: 32 ECA utilizaron Calcio + VitD	Conclusiones: Se encontró cierta evidencia de que la VitD podría disminuir la mortalidad de las personas de edad avanzada pero los resultados deben ser analizados con cautela debido a la alta tasa de abandonos. En el análisis “mejor-peor escenario” la VitD podría aumentar el riesgo de mortalidad. La VitD no influyó significativamente sobre la excreción de calcio urinario, la insuficiencia renal, el cáncer o los desórdenes cardíacos, gastrointestinales, psiquiátricos o dermatológicos. La VitD2, el alfacalcidol y calcitriol no tuvieron efecto beneficioso significativo sobre la mortalidad. La administración conjunta de la VitD3 + Ca aumentó el riesgo de nefrolitiasis. La administración de alfacalcidol y calcitriol aumento el riesgo de hipercalcemia. Los resultados no muestran efectos estadísticamente diferentes entre los sujetos que presentan déficit de vitamina D y los que presentan niveles óptimos Debido al riesgo de sesgos de deserción de los ECA por abandono, seria necesarios nuevos ECA controlados con placebo.	AMSTAR-2, Alta

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				Resultados: <i>Total, población</i> Mortalidad por todas las causas: <u>Análisis grupal</u> (56 ECA, 95 286 sujetos): ↓ significativa de mortalidad por todas las causas [RR 0.97 (0.94-0.99) I²=0 %, p=0.02] <u>Análisis sensibilidad (ECA individual)</u> (54 ECA, 81 964 sujetos): no presenta un efecto notable [RR 0.96 (0.93-0.99) I²= 0 %, p=0.01] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre la mortalidad entre ECA aleatorizados individualmente vs aleatorios grupal no es significativa p=0.49 Análisis por riesgo de sesgo de los ECA: • <u>Bajo riesgo</u> (30 ECA, 67 516 sujetos): ↓ significativamente mortalidad grupo VitD [RR 0.96 (0.92-0.99) I²=0 %, p=0.02] • <u>Alto riesgo</u> (26 ECA, 27 770 sujetos): no afecta significativamente la mortalidad [RR 0.99 (0.92-1.06) I²=10 %, p=0.71] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad entre bajo riesgo vs alto riesgo no es significativa p=0.46 Análisis según comparador: • <u>Placebo</u> (44 ECA, 73 892 sujetos): ↓ significativamente mortalidad [RR 0.96 (0.93-0.99) I²=0 %, p=0.009] • <u>Sin intervención</u> (12 ECA, 21 394 sujetos): no afecta significativamente la mortalidad [RR 1.05 (0.91-1.21) I²=29 %, p=0.51] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad entre placebo vs no intervención no es significativa p=0.22 Riesgo por financiación de industria • <u>Sin riesgo de sesgo de la industria</u> (7 ECA, 7372 sujetos): no afecta significativamente la mortalidad [RR 0.97 (0.92-1.03) I²=0 %, p=0.32] • <u>Con riesgo de sesgo de la industria</u> (49 ECA, 87 914 sujetos): ↓ significativamente mortalidad [RR 0.96 (0.93-1.00) I²=0 %, p=0.003] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad entre ECA sin riesgo de sesgo de la industria vs ECA con riesgo de sesgo de la industria no es significativa p=0.80	limitaciones: La mayoría de los estudios no están dirigidos a evaluar mortalidad como resultado principal. Aplicabilidad restringida a pacientes de edad avanzada (en muchos casos mayores de 75) Inclusión de sujetos con y sin déficit de vitamina D Comentarios propios La asociación El RR roza el 1; falacia estadística No se realizó análisis por localización geográfica de los estudios o por estación de reclutamiento de los pacientes Gran cantidad de abandonos en los ECA lo que puede alterar los resultados Conflicto de interés: Declaran no conflictos Financiación	

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				Prevención primaria vs prevención secundaria • <u>primaria</u> (48 ECA, 94 491 sujetos): ↓ significativamente mortalidad [RR 0.97 (0.94-0.99) $I^2=0$ %, $p=0.02$] • <u>secundaria</u> (8 ECA, 795 sujetos): no afecta significativamente la mortalidad [RR 1.31 (0.73-2.35) $I^2=0$ %, $p=0.37$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad en la prevención primaria vs secundaria no es significativa $p=0.31$ Según estado de [25(OH)D] basal • <u>[25(OH)D] basal insuficiente</u> (26 ECA, 56 697 sujetos): ↓ significativamente mortalidad [RR 0.975 (0.91-0.99) $I^2=0$ %, $p=0.01$] • <u>[25(OH)D] basal adecuada</u> (19 ECA, 16 283 sujetos): no afecta significativamente la mortalidad [RR 0.95 (0.87-1.05) $I^2=0$ %, $p=0.30$] • <u>[25(OH)D] basal no conocida</u>: iguales resultados al anterior Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad en ECA con sujetos con insuficiencia de [25(OH)D] vs ECA con participantes con [25(OH)D] adecuada no fue estadísticamente significativa, $p=0.45$. Sujetos que viven en comunidad vs viven en instituciones • <u>Comunidad</u> (45 ECA, 86 071 sujetos): ↓ significativamente mortalidad [RR 0.95 (0.92-0.98) $I^2=0$ %, $p=0.0003$] • <u>Institución</u> (11 ECA, 9215 sujetos): no afecta significativamente la mortalidad [RR 1.02 (0.92-1.13) $I^2=21$ %, $p=0.74$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad entre ECA con sujetos que viven en comunidad vs ECA con sujetos que viven en instituciones no es significativa $p=0.21$ VitD3, colecalciferol • <u>Análisis general</u> (38 ECA, 75 927 participantes): ↓ significativamente mortalidad [RR 0.94 (0.91-0.98) $I^2=0$ %, $p=0.002$]		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				Análisis por riesgo de sesgo de los ECA: <u>Bajo riesgo</u> (20 ECA, 52 645 sujetos): ↓ significativamente mortalidad grupo VitD [RR 0.93 (0.89-0.98) $I^2=0$ %, $p=0.009$] <u>Alto riesgo</u> (18 ECA, 23 282 sujetos): no afecta significativamente la mortalidad [RR 0.95 (0.91-1.0) $I^2=0$ %, $p=0.06$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad entre bajo riesgo de sesgo y alto riesgo de sesgo no es significativa $p=0.53$ VitD3 (colecalfereol) y Ca <u>VitD3 sola vs placebo</u> (13 ECA, 12 609 sujetos): no efecto significativo sobre la mortalidad [RR 0.96 (0.92-0.99) $I^2=0$ %, $p=0.03$] <u>VitD + Ca vs placebo</u> (27 ECA, 63 051 sujetos): ↓ significativamente mortalidad [RR 1.05 (0.91-1.21) $I^2=29$ %, $p=0.51$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad entre ECA que usan VitD3 sola vs VitD3+Ca no es significativa $p=0.49$ Dosis de vit D3 <u>Dosis VitD3 < 800 UI/día</u> (13 ECA, 50 437 sujetos): ↓ significativamente mortalidad grupo VitD [RR 0.92 (0.87-0.97) $I^2=0$ %, $p=0.005$] <u>Dosis VitD3 ≥ 800 UI/día</u> (26 ECA, 25 558 sujetos): no afecta significativamente la mortalidad [RR 0.96 (0.92-1.0) $I^2=0$ %, $p=0.06$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad entre ECA usan bajas dosis de VitD3 vs altas dosis no es significativa $p=0.24$ Frecuencia de dosis de vitD3 <u>Dosis diaria</u> (31 ECA, 69 168 sujetos): ↓ significativamente la mortalidad [RR 0.95 (0.91-0.98) $I^2=0$ %, $p=0.004$] <u>Dosis intermitente</u> (8 ECA, 6871 sujetos): no afecta significativamente la mortalidad [RR 0.89 (0.77-1.03) $I^2=0$ %, $p=0.11$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad entre ECA administran VitD3 diariamente vs forma intermitente no es significativa $p=0.41$		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				VitD3 en función [25(OH)D]basal • <u>[25(OH)D]basal insuficiente</u> (20 ECA, 55 883 sujetos): ↓ significativamente mortalidad grupo VitD [RR 0.95 (0.91-0.99) $I^2=0$ %, $p=0.009$] • <u>[25(OH)D]basal adecuada</u> (10 ECA, 4979 sujetos): no afecta significativamente la mortalidad [RR 0.92 (0.80-1.07) $I^2=0$ %, $p=0.29$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad entre ECA que incluyen sujetos con [25(OH)D] basal insuficiente vs adecuada no es significativa $p=0.75$ VitD3 en función del sexo • <u>ECA solo mujeres</u> (19 ECA, 53 062 sujetos): no efecto significativo sobre la mortalidad [RR 0.93 (0.84-1.03) $I^2=22$ %, $p=0.16$] • <u>ECA mujeres y hombres</u> (19 ECA, 22 865 sujetos): ↓ significativamente mortalidad [RR 0.94 (0.89-0.99) $I^2=0$ %, $p=0.01$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad entre ECA que solo incluyen mujeres vs ECA incluyen mujeres y hombres no es significativa $p=0.87$ VitD2, ergocalciferol • <u>Análisis general</u> (12 ECA, 18 349 participantes): no tuvo efecto significativo sobre la mortalidad [RR 1.02 (0.96-1.08) $I^2=4$ %, $p=0.54$] Análisis por riesgo de sesgo de los ECA: • <u>Bajo riesgo</u> (9 ECA, 14 439 sujetos): no presenta diferencias significativas sobre mortalidad [RR 0.98 (0.93-1.04) $I^2=0$ %, $p=0.57$] • <u>Alto riesgo</u> (3 ECA, 3910 sujetos): ↑ significativo de mortalidad [RR 1.20 (1.05-1.37) $I^2=0$ %, $p=0.007$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad entre bajo riesgo de sesgo y alto riesgo de sesgo es estadísticamente significativa $p=0.007$		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				VitD2 (ergocalciferol) y Ca <u>VitD2 sola</u> (8 ECA, 17 079 sujetos): no efecto significativo sobre la mortalidad [RR 1.03 (0.96-1.12) $I^2=14$ %, $p=0.37$] <u>VitD2 + Ca</u> (5 ECA, 1307 sujetos): no efecto significativo sobre la mortalidad [RR 1 (0.64-1.57) $I^2=11$ %, $p=1$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad entre ECA que usan VitD2 sola vs VitD2+Ca no es significativa $p=0.88$ Dosis de VitD2 <u>Dosis VitD2 < 800 UI/día</u> (1 ECA, 101 sujetos): no afecta significativamente la mortalidad [RR 0.82 (0.17-3.98) $p=0.81$] <u>Dosis VitD2 ≥ 800 UI/día</u> (12 ECA, 18 273 sujetos): no afecta significativamente la mortalidad [RR 1.02 (0.95-1.10) $I^2=9$ %, $p=0.51$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad entre ECA usan bajas dosis de VitD2 vs altas dosis de VitD2 no es significativa $p=0.79$ Frecuencia de dosis de VitD2 <u>Dosis diaria</u> (6 ECA, 13449 sujetos): no tiene efecto significativo sobre mortalidad [RR 0.88 (0.68-1.12) $I^2=0$ %, $p=0.30$] <u>Dosis intermitente</u> (6 ECA, 17 000 sujetos): no afecta significativamente la mortalidad [RR 1.06 (0.95-1.18) $I^2=46$ %, $p=0.33$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad entre ECA administran VitD3 diariamente vs forma intermitente no es significativa $p=0.18$ VitD2 en función [25(OH)D] basal <u>[25(OH)D] basal insuficiente</u> (6 ECA, 4413 sujetos): ↑ significativamente la mortalidad en grupo con insuficiencia [RR 1.20 (1.05-1.37) $I^2=0$ %, $p=0.008$] <u>[25(OH)D] basal adecuada</u> (5 ECA, 10 496 sujetos): no afecta significativamente la mortalidad [RR 0.97 (0.86-1.10) $I^2=0$ %, $p=0.62$] Diferencia de estimación del efecto de la VitD sobre mortalidad entre ECA que incluyen sujetos con [25(OH)D] basal insuficiente vs adecuada es estadísticamente significativa $p=0.02$		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				<i>Alfacalcidol (1α-hidroxivitamina D)</i> • <u>Análisis general</u> (4 ECA, 617 participantes): no tuvo efecto significativo sobre la mortalidad [RR 1.37 (0.27-7.03) $I^2=0\%$, $p=0.71$] El efecto del calcitriol sobre la mortalidad no dependía del estado de la VitD <i>Calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D)</i> • <u>Análisis general</u> (3 ECA, 430 participantes): no tuvo efecto significativo sobre la mortalidad [RR 0.96 (0.22-4.15) $I^2=0\%$, $p=0.95$] El efecto del alfacalcidol sobre la mortalidad no dependía del estado de la VitD <i>Mortalidad por causa específica</i> • <u>Cáncer</u> (4 ECA, 44 492 participantes): ↓ significativamente la mortalidad [RR 0.88(0.78-0.98) $I^2=0\%$, $p=0.02$] • <u>ECV</u> (10 ECA, 47 267 participantes): no tuvo efecto significativo sobre la mortalidad [RR 0.98 (0.90-1.07) $I^2=0\%$, $p=0.68$] • <u>Fracturas y otras causas</u>: no se pudieron extraer datos Efectos adversos • <u>Formas suplementarias D3 y D2</u>, (15 ECA, 11 323 participantes): no efectos significativos de hipercalcemia [RR 1.36 (0.85-2.18) $I^2=0\%$, $p=0.21$] • <u>Formas activas alfacalcidol y calcitriol</u> (3 ECA 710 participantes): ↑ significativo de riesgo de hipercalcemia [RR 3.18 (1.17-8.68) $I^2=17\%$, $p=0.02$]		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD METODOLÓGICA
				Diferencia de estimación del efecto mortalidad entre sujetos con D2 o D3 vs sujetos con alfacalcidol o calcitriol no es significativa $p=0.13$ VitD3 + Ca (4 ECA, 42 876 participantes): ↑ significativo riesgo nefrolitiasis [RR 1.17 (1.02-1.34) $I^2=0\%$, $p=0.02$] Otros efectos adversos: VitD no efectos significativos en: - Hipercalciuria (3 ECA, 695 sujetos): [RR 4.64 (0.99-21.76) $I^2=0\%$, $p=0.05$] - Insuficiencia renal (3 ECA, 5495 sujetos): [RR 1.70 (2.07-10.70) $I^2=53\%$, $p=0.57$] - ECV (3 ECA, 4495 sujetos): [RR 0.95 (0.86-1.05) $I^2=0\%$, $p=0.31$] - Gastrointestinales (16 ECA, 9702 sujetos): [RR 1.36 (0.87-2.13) $I^2=57\%$, $p=0.17$] - Psiquiátricos (3 ECA, 580 sujetos): [RR 1.44 (0.56-3.73) $I^2=0\%$, $p=0.45$] - Piel (2 ECA, 3810 sujetos): [RR 3.27 (0.17-62.47) $I^2=77\%$, $p=0.43$] - Cáncer (14 ECA, 49 707 sujetos): [RR 0.99 (0.94-1.06) $I^2=0\%$, $p=0.85$] Calidad de vida Solo 1 ECA, da datos de calidad de vida. Grupo VitD2 vs placebo, los autores encuentran empeoramiento significativo de calidad de vida en el grupo de la VitD Economía de la salud Solo 1 ECA coste-efectividad. Suplementación de VitD3 y Ca previno 46 fracturas de cadera en cada 1000 mujeres tratadas. Concluyen que VitD3 + Ca es rentable.		

Anexo 5.2.18 Testosterona en varones y en el antígeno prostático específico (PSA)

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Lerchnaum et al. 2017 (100)	Diseño: Análisis de un ECA (Graz Vitamin D & TT-RCT) en marcha. ECA doble ciego controlado con placebo Objetivos: Investigar los efectos de la suplementación con VitD en las concentraciones de testosterona total (TT) en varones Localización y periodo de realización: Austria Diciembre 2012 a enero 2017 NCT01748370	Población: Varones ≥ 18 y < 70 años, con niveles de $25(\text{OH})\text{D} < 75$ nmol/L y niveles de TT ≥ 10.4 nmol/L Variación estacional periodos de 3 meses: Enero-marzo (1) Abril-junio (2) Julio-septiembre (3) Octubre-diciembre (4) Intervención: VitD Comparación: placebo Resultados analizados: Primario: • Cambio niveles TT Secundarios: Cambios endocrinos en: • TL (testosterona libre) • AL (andrógeno libre) • SHBG (globulina ligadora de hormonas sexuales) • (FSH) hormona foliculo-estimulante • (LH) hormona luteinizante • Estradiol Otros resultados secundarios fueron cambios en parámetros metabólicos: insulina, glucosa, composición corporal. Tiempo de seguimiento: 12 semanas	Nº participantes/grupo: 100 totales: VitD: 50 Placebo: 50 Intervención grupo experimental: VitD: 20 000 UI (2.857 UI/d/semanal, como 50 gotas oleosas (Oleovit D3)) Intervención grupo control: Placebo, 50 gotas oleosas/semanal Método enmascaramiento: Aleatorización mediante ordenador en 1:1 Investigadores, participantes y recopiladores de datos eran ciegos para la asignación de los grupos. Calculo de tamaño muestral Pérdidas post aleatorización: 1 paciente con TT < 10.4 nmol/L fue incluido por error en el estudio y se consideró en el análisis al estar el estudio vinculado al principio de intención de tratar. Un análisis de sensibilidad excluyendo a este sujeto no modificó los resultados.	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales No existen diferencias entre las características basales de los dos grupos, mayoría de sujetos reclutados en temporada 1 y 2. Tiempo medio de tratamiento: VitD: 89 ± 8 días Placebo: 87 ± 7 días Completan tratamiento: 98 hombres Resultados <u>Parámetros endocrinos</u> Solo se encontraron diferencias significativas en grupo VitD vs niveles basales en: • $\uparrow$ estradiol: $p=0.035$ • $\downarrow$ SHBG: $p=0.028$ Resto de parámetros sin diferencias en ninguno de los dos grupos y sin diferencias entre ellos <u>Parámetros metabólicos</u> Solo se encontraron diferencias significativas en grupo VitD vs niveles basales en los índices de resistencia a la insulina: • $\uparrow$ índice HOMA-IR: $p=0.020$ • $\downarrow$ índice de Matsuda: $p=0.037$ • $\downarrow$ índice QUICKI: $P=0.012$ Resto de parámetros sin diferencias en ninguno de los dos grupos Se encontraron diferencias entre valores finales de VitD vs placebo en: • índice de QUICKI $\downarrow$ $p=0.034$ – VitD: $[-0.02 (-0.04 \text{ a } 0.01)]$ – placebo: $[0.0 (-0.02 \text{ a } 0.02)]$ • índice de Matsuda, tendencia a $\downarrow$ $p=0.051$ – VitD: $[-0.9 (-3.2 \text{ a } 0.8)]$ – placebo: $[0.2 (-1.4 \text{ a } 2.3)]$ Resto de parámetros sin diferencias en ninguno de los dos grupos <u>Parámetros lípidos y composición corporal</u> No diferencias frente a basal ni entre grupos <u>Metabolismo mineral</u> Diferencia significativa entre grupos en valores $[25(\text{OH})\text{D}]$ y PTH tanto en 1 visita (4 semanas) como al final del estudio (12 semanas) • $[25(\text{OH})\text{D}]$: $\uparrow$ significativo en grupo VitD – 4 y 12 semanas, $p<0.001$ • [PTH]: $\uparrow$ significativo en grupo VitD, solo valores de 12 semanas – 12 semanas, $p=0.009$ Resto de parámetros sin diferencias en ninguno de los grupos o entre ellos Efectos adversos: No se observaron daños importantes, ni efectos no deseados Ningún sujeto desarrolló hipercalcemia	Conclusión No se encontraron efectos significativos de la VitD en las concentraciones de TT en hombres sanos de mediana edad con niveles normales de TT, aunque si se encontró una disminución significativa en el índice de QUICKI. Son necesarios más estudios Conflicto interés Declaran financiación del estudio Los autores declaran no conflictos Sesgos Sin sesgos importantes limitaciones Tiempo de seguimiento muy corto	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Saha et al. 2018 (82)	Diseño: ECA factorial de 2x2 Objetivos: Evaluar el efecto del colecalcifereol/ calcio sobre la fuerza del músculo esquelético y la testosterona sérica en varones jóvenes con deficiencia de VitD (25(OH)D ≤ 50.0 nmol/L)? Localización y periodo de realización: India Reclutados sept-nov 2015	Población: Jóvenes varones estudiantes Exclusión: jóvenes con tratamiento de VitD, calcio, antituberculosos y antiepilépticos 6 meses antes Intervención: VitD y Ca Comparación: placebo Resultados analizados: - Fuerza muscular: - Fuerza mano puño (posición 2 y 3) - Fuerza mano agarre - Calidad de vida - Disnea - Distancia recorrida en 6 minutos Efectos adversos: - Hiper calciuria - Hiper calcemia - Síntomas gastrointestinales Tiempo de seguimiento: 6 semanas ± 2 semanas	Nº participantes/grupo: Total 228 Grupo: doble placebo, n=57 Grupo: placebo + Ca, n=57 Grupo: VitD + placebo, n=57 Grupo: VitD + Ca, n=57 Intervención grupo experimental: VitD semanal y quincenal y Ca diario - Ca (500 mg/² veces día/6 meses) - Colecalciferol (60 000 UI/ semana/8 semanas y posterior 60 000 UI/ quincena/4 meses) - Colecalciferol + CA Intervención grupo control: placebo Método enmascaramiento: Aleatorización, distribución en 4 grupos intervención Placebo: mismo color, tamaño, forma y sabor que tratamiento Participantes y evaluador cegados para intervención y resultados Calculo del tamaño de la muestral (47 sujetos para 80 % potencia) Pérdidas post aleatorización: 44 retiran consentimiento 2 se pierden 2 reciben extra suplemento Total 48: - Grupo: doble p	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales Total, analizados 180 4 grupos: Grupo 1: placebo de VitD y placebo Ca Grupo 2: placebo de VitD + Ca Grupo 3: VitD + placebo Ca Grupo 4: VitD + Ca No diferencias significativas entre los grupos a nivel de las variables estudiadas como: - edad media (20.2±2.2 años), p=0.99 - IMC media (23±3.6 kg/m2), p=0.22 - Fuerza muscular: - Fuerza Puño posición 2 (27.4±5.9 kg), p=0.67 - Fuerza Puño posición 3 (30.6±6.3 kg), p=0.47 - Fuerza combinada 2 y 3, p=0.55 - Fuerza Agarre (6.3±1.6 kg), p=0.94 - Distancia recorrida (690±50 m), p=0.28 - Disnea (30.5±17.5 %), p=0.24 [25(OH)D] basal, p=0.95 [1,25(OH)2D], p=0.32 - Ca total sérico, p=0.99 <u>Cumplimiento, dieta, actividad física y calidad de vida</u> - Cumplimiento: VitD 93.8-95.5 % vs Ca 66.5-69.1 %, sin diferencias significativas - Dieta, Ingesta calórica y Ca en dieta no presenta diferencias significativas entre grupos - Actividad física Comparables en los 4 grupos en los tres niveles: - Caminar (p=0.95), - Actividad moderada (p=0.81) - Actividad vigorosa (p=0.31)	Conclusión 6 meses de suplemento de VitD y Ca no presentan efectos significativos sobre la fuerza del músculo esquelético y la testosterona sérica en hombres jóvenes Conflicto interés Declaran financiación por Consejo Indio de investigación médica Autores declaran ausencia de conflictos de interés limitaciones corto periodo de seguimiento Aunque la media indica que existe una deficiencia se incluyen sujetos con y sin deficiencia Posiblemente no extrapolable a otros grupos de edad	Riesgo de sesgo bajo

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
				- Calidad de vida Las puntuaciones iniciales y su cambio en el seguimiento fueron comparables y no presentaron diferencias significativas en los 4 grupos, tanto en: - Físico: $p=0.92$ - Mental: $p=0.51$ Resultados <u>[25(OH)D]</u> ↑ significativa a los 6 meses del [25(OH)D] en grupos que reciben VitD, $p<0.001$ vs grupos placebo o Ca solo <u>[iPTH]</u> ↓ significativa a los 6 meses en grupos que reciben VitD, $p<0.01$ vs otros grupos <u>Fuerza muscular</u> El ↑ [25(OH)D] en los grupos suplementados a los 6 meses No produce diferencias a nivel de: - fuerza de puño en posición 2 ($p=0.50$, a los 6 meses $p=0.62$) y 3 ($p=0.15$, a los 6 meses $p=0.98$) o la fuerza combinada 2 y 3 ($p=0.28$, a los 6 meses $p=0.93$) - Fuerza de agarre: ($p=0.67$, a los 6 meses $p=0.58$) - distancia cubierta en 6 minutos: ($p=0.05$, a los 6 meses $p=0.90$) - disnea: ($p=0.55$, a los 6 meses $p=0.11$) <u>Análisis de subgrupos</u> Sujetos [25(OH)D] < 12 nmol/L. No diferencias - Fuerza agarre posición 2: $p=0.56$ - Fuerza agarre posición 3: $p=0.78$ <u>Testosterona sérica</u> No relación de [testosterona sérica] con la fuerza agarre basal en posición 2 y 3 ($p=0.67$ y $p=0.50$ respectivamente). A los 6 meses caída de [testosterona sérica] similar en los 4 grupos sin diferencias significativas. El cambio de nivel de testosterona no muestra diferencias significativas en la fuerza de agarre Efectos adversos: 1 sujeto en grupo del grupo VitD + Ca presenta hipercalcemia 1 en cada grupo presentó: estreñimiento, calambres, gastritis, acné, erupciones cutáneas y alergias 2 sujetos úlceras bucales grupo VitD + placebo		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE SESGO
Chandler et al. 2014 (99)	Diseño: Parte de ECA prospectivo doble ciego controlado con placebo Objetivos: Examinar los beneficios preventivos de la ingesta de VitD en los niveles de PSA en varones sin diagnóstico de cáncer Localización y periodo de realización: NCT00585637	Población: Varones de raza negra sanos con déficit de VitD Intervención: VitD3 Comparación: Placebo Resultados analizados: [25(OH)D] PSA total PSA libre Tiempo de seguimiento: 3 meses	Nº participantes/grupo: 105 sujetos Placebo: 27 Tratamiento: 78 • VitD3 1000 UI: 21 • VitD3 2000 UI: 28 • VitD3 4000 ui : 29 Intervención grupo experimental: VitD3 1000 UI, 2000 UI y 4000 UI diario + 200 mg de Ca Intervención grupo control: placebo Método enmascaramiento: No explica Población por intención de tratar, 80 % de potencia Pérdidas post aleatorización:	Efectos clínicos beneficiosos: Características generales No hay diferencias a nivel basal entre los grupos Edad media (intercuartil) 48.9 años (42-57.8) IMC (intercuartil): 29.2 kg/m² (25.7-35.3) Resultados <u>[PSA] total y [PSA] libre</u> No hay cambios significativos en los niveles plasmáticos • [PSA] total: p=0.94 • [PSA] libre: p=0.92 No se encontró asociación significativa entre suplementación de VitD y los niveles de PSA <u>[25(OH)D]</u> Aumento significativo de niveles de 25(OH)D en los tres grupos con suplemento de VitD vs línea base: [media 0.75 (6.39-9.37) p<0.0001] Efectos adversos:	Conclusión En una población de hombres de raza negra sanos sin diagnóstico de cáncer, la suplementación de VitD no produce efectos sobre la PSA libre ni sobre la PSA total Conflicto interés Declaran financiación del estudio Declaran ausencia de conflicto de interés Sesgos No existe información respecto a la selección de pacientes evaluados y si la evaluación se realizó ciega a los resultados primarios limitaciones Aplicabilidad Población de raza negra	Riesgo de sesgo medio

Anexo 6. Fármacos comercializados en España que contienen vitamina D

<https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> (AEMPS)

Principio activo	Medicamento	Laboratorio
Colecalciferol	Deltius (10000 UI/ml gotas orales 1 frasco solución 10 ml)	Italfarmaco
	Deltius (25000 UI 1 frasco unidosis, ampollas bebibles, solución oral 2.5 ml)	Italfarmaco
	Deltius (25000 UI 4 frascos unidosis, ampollas bebibles, solución oral 2.5 ml)	Italfarmaco
	Deltius (25000 UI 4 cápsulas)	Italfarmaco
	Devik (25000 UI 4 sobres unidosis solución oral 2.5 ml)	Kern Pharma
	Divisun (800 UI 30 comprimidos)	Mylan Pharmaceuticals S.L.
	Benferol (800 UI 28 cápsulas)	Angelini Farmacéutica S.A.
	Benferol (5600 UI 4 cápsulas)	Angelini Farmacéutica S.A.
	Benferol (25000UI 4 cápsulas mensual)	Angelini Farmacéutica S.A.
	Benferol (50000 UI 2 cápsulas choque)	Angelini Farmacéutica S.A.
	Benferol (100000 UI 1 cápsula)	Angelini Farmacéutica S.A.
	Colecalciferol Rovi (30000 UI, 1 comprimido)	Rovi
	Colecalciferol Rovi (30000 UI, 4 comprimidos)	Rovi
	Thorens (25000 UI 4 cápsulas)	Effik
	Thorens (25000 UI 4 frascos unidosis, ampollas bebibles, solución oral 2.5 ml)	Effik
	Videsil (100000 UI 1 ampolla bebible, solución oral)	Gebro Pharma
	Videsil (25000 UI 4 ampollas bebibles, solución oral)	Gebro Pharma
	Videsil (50000 UI 1 ampollas bebibles, solución oral)	Gebro Pharma
	Vitamina D3 Kern Pharma (2000 UI/ml solución oral oleosa 10 ml)	Kern Pharma
	Vitamina D3 Kern Pharma (2000 UI/ml solución oral oleosa 30 ml)	Kern Pharma

Colecalciferol/ ácido alendrónico	Ácido alendronico/colecalciferol Aristo EFG (70 mg/2800 UI 4 comprimidos)	Aristo Pharma Iberia S.L.
	Ácido alendronico/colecalciferol Aristo EFG (70 mg/5600 UI 4 comprimidos)	Aristo Pharma Iberia S.L.
	Ácido alendronico/colecalciferol Aurovitas EFG (70 mg/2800 UI 4 comprimidos)	Aurovitas Spain S.A.U.
	Ácido alendronico/colecalciferol Aurovitas EFG (70 mg/5600 UI 4 comprimidos)	Aurovitas Spain S.A.U.
	Ácido alendronico/colecalciferol Kern Pharma EFG (70 mg/2800 UI 4 comprimidos)	Kern Pharma
	Ácido alendronico/colecalciferol Kern Pharma EFG (70 mg/5600 UI 4 comprimidos)	Kern Pharma
	Ácido alendronico/colecalciferol Lorient EFG (70 mg/2800 UI 4 comprimidos)	Laboratorios Lorient S.L.
	Ácido alendronico/colecalciferol Lorient EFG (70 mg/5600 UI 4 comprimidos)	Laboratorios Lorient S.L.
	Ácido alendronico/colecalciferol Qualigen EFG (70 mg/2800 UI 4 comprimidos)	Neuraxpharm Spain S.L.
	Ácido alendronico/colecalciferol Qualigen EFG (70 mg/5600 UI 4 comprimidos)	Neuraxpharm Spain S.L.
	Ácido alendronico/colecalciferol Ratiopharm (70 mg/2800 UI 4 comprimidos)	Ratiopharm
	Ácido alendronico/colecalciferol Ratiopharm (70 mg/5600 UI 4 comprimidos)	Ratiopharm
	Ácido alendronico/colecalciferol Sandoz EFG (70 mg/5600 UI 4 comprimidos)	Sandoz Farmaceutica S.A.
	Acido alendronico/colecalciferol STADA EFG 70 mg/2800 UI 4 comprimidos	STADA
	Acido alendronico/colecalciferol STADA EFG 70 mg/5600 UI 4 comprimidos	STADA
	Ácido alendronico/colecalciferol Tevagen (70 mg/2800 UI 4 comprimidos)	Teva Pharma S.L.U.
	Ácido alendronico/colecalciferol Tevagen (70 mg/5600 UI 4 comprimidos)	Teva Pharma S.L.U.
	Adrovan (70 mg/2800 UI 4 comprimidos)	Ferrer Internacional
	Adrovan (70 mg/5600 UI 4 comprimidos)	Ferrer Internacional
	Fosavance (70 mg/2800 UI 4 comprimido)	MSD
	Fosavance (70 mg/5600 UI 4 comprimidos)	MSD
	Fosavance Mediwin Limited 70 mg/2800 UI 4 comprimidos	DIFARMED
	Fosavance Mediwin Limited 70 mg/5600 UI 4 comprimidos	DIFARMED

Colecalciferol/ carbonato, calcio	Adiaval EFG (2500 mg (1000 ca)/880 UI 30 comprimidos masticables (tiras))	Lacer
	Bonesil D Flas (1500 mg (600 ca)/400 UI 60 comprimidos bucodispersables)	Italfarmaco
	Cadelius D (1500 mg (600 ca)/1000 UI 30 comprimidos bucodispersable)	Especialidades Farmaceuticas Centrum
	Calcial D (1500 mg (600 mg ca)/400 UI 60 comprimidos masticables)	Alacan
	Calcio D Isdin (1500 mg (600 mg ca)/400 UI 60 comprimidos masticables)	Isdin
	Calcio/vitamina D3 Aristo EFG (1500 mg (600 mg ca)/400 UI 60 comprimidos masticables tubo)	Aristo Pharma Iberia S.L.
	Calcio/vitamina D3 Kern Pharma EFG (1500 mg (600 mg ca)/400 UI 60 comprimidos masticables)	Kern Pharma
	Calcio/vitamina D3 Rovi (1250 mg (500 ca)/1000 UI 30 comprimidos masticables (tubo))	Rovi
	Calcio/vitamina D3 Rovi (2500 mg (1000 ca)/880 UI 30 comprimidos masticables (tubo))	Rovi
	Calcio/vitamina D3 Rovi (2500 mg (1000 mg ca)/880 UI 30 comprimidos efervescente)	Rovi
	Calcio/vitamina D3 Sandoz (2500 mg (1000 ca)/880 UI 30 comprimidos masticables (frasco))	Sandoz Farmaceutica S.A.
	Calciumosteo D (1200 mg ca/800 UI 30 comprimidos efervescentes)	Glaxosmithkline Consumer Healthcare
	Calciumosteo D (2500 mg (1000 mg ca)/880 UI 30 comprimidos efervescentes)	Glaxosmithkline Consumer Healthcare
	Calodis (2500 mg (1000 mg ca)/880 UI 30 comprimidos efervescente)	Esteve Pharmaceuticals, S.A.
	Carbocal D (1500 mg (600 mg ca)/400 UI 60 comprimidos masticables)	Farmasierra Laboratorios S.L.
	Carbocal D (1500 mg (600 mg ca)/400 UI 60 comprimidos)	Farmasierra Laboratorios S.L.
	Cimascal D Forte (1500 mg (600 mg ca)/400 UI 60 comprimidos masticables)	Italfarmaco
	Cimascal D Forte Flas (1500 mg (600 ca)/400 UI 60 comprimidos bucodispersables)	Italfarmaco
	Demilos (1500 mg (600 ca)/1000 UI 30 comprimidos bucodispersable)	Italfarmaco
	Disnal (1500 mg (600 mg ca)/400 UI 60 comprimidos masticables)	Italfarmaco
	Ideos (1250 mg (500 mg ca)/400 UI 30 comprimidos masticables)	Theramex Healthcare Spain S.L.

Colecalciferol/ carbonato, calcio	Ideos (1250 mg (500 mg ca)/400 UI 60 comprimidos masticables)	Theramex Healthcare Spain S.L.
	Ideos Forte (500mg ca/1000 UI 30 comprimidos masticables)	Theramex Healthcare Spain S.L.
	Ideos Unidia (2500 mg (1000 ca)/880 UI 30 sobres efervescentes)	Theramex Healthcare Spain S.L.
	Ideos Unidia Elam Pharma (2500 mg (1000 ca)/880 UI 30 sobres efervescentes)	Elam Pharma
	Mastical D (1250 mg (500 ca)/1000 UI 30 comprimidos masticables fresa)	Takeda Farmaceutica España S.A.
	Mastical D (1250 mg (500 ca)/400 UI 60 comprimidos masticables fresa)	Takeda Farmaceutica España S.A.
	Mastical D (1250 mg (500 ca)/400 UI 60 comprimidos masticables limón)	Takeda Farmaceutica España S.A.
	Mastical D (1250 mg (500 ca)/400 UI 60 comprimidos masticables naranja)	Takeda Farmaceutica España S.A.
	Mastical D (1250 mg (500 ca)/800 UI 30 comprimidos masticables limón)	Takeda Farmaceutica España S.A.
	Mastical D Unidia (2500 mg (1000 mg ca)/800 UI 30 comprimidos masticables)	Takeda Farmaceutica España S.A.
	Micaldeos (1250 mg (500 ca)/1000 UI 30 comprimidos masticables (tubo))	Procure Health Iberia, S.L.
	Natecal D (1500 mg (600 mg ca)/400 UI 60 comprimidos masticables)	Italfarmaco
	Natecal D Flas (1500 mg (600 ca)/400 UI 60 comprimidos bucodispersables)	Italfarmaco
	Osmille D (1500 mg (600 ca)/1000 UI 30 comprimidos bucodispersable)	Effik
	Ostine (1250 mg (500 mg ca)/400 UI 30 comprimidos masticables)	Angelini Farmacéutica S.A.
	Ostine (1250 mg (500 mg ca)/400 UI 60 comprimidos masticables)	Angelini Farmacéutica S.A.
	Veriscal D (1500 mg (600 mg ca)/400 UI 60 comprimidos masticables)	Italfarmaco
	Veriscal D Flas (1500 mg (600 ca)/400 UI 60 comprimidos bucodispersables)	Italfarmaco

Colecalciferol/ carbonato, calcio/ lactogluconato, calcio	Calciumosteo D (1200 mg ca/800 UI 30 comprimidos efervescentes)	Glaxosmithkline Consumer Healthcare
	Calciumosteo D (600 mg ca/400 UI 60 comprimidos efervescentes)	Glaxosmithkline Consumer Healthcare
Colecalciferol/ pidolato, calcio	Osvical D (4500 mg/400 UI 60 sobres polvo suspensión oral)	Alter
Calcifediol	Hidroferol (0.1 mg/ml gotas orales solución 10 ml)	Faes Farma
	Hidroferol (0.1 mg/ml gotas orales solución 20 ml)	Faes Farma
	Hidroferol (0.266 mg 10 ampollas bebibles 1.5 m)	Faes Farma
	Hidroferol (0.266 mg 10 cápsulas blandas (pvc/pvdc-al))	Faes Farma
	Hidroferol (0.266 mg 5 cápsulas blandas (pvc/pvdc-al))	Faes Farma
	Hidroferol choque (3 mg ampollas bebibles 1.5 ml)	Faes Farma
Calcitriol	Rocaltrol (0.25 mcg 20 cápsulas)	Roche Farma
	Rocaltrol (0.5 mcg 20 cápsulas)	Roche Farma
Alfacalcidol	Etalpa (0.25 mcg 30 cápsulas)	Leo Pharma
	Etalpa (0.5 mcg 30 cápsulas)	Leo Pharma
	Etalpa (2 mcg/ml gotas orales solución 10 ml)	Leo Pharma

