

INFORME TÉCNICO

1. Mensaje sobre alimentación y nutrición

Los mensajes evaluados críticamente son de cuatro tipos: noticias de prensa, anuncios publicitarios, preguntas del público y mitos sobre alimentación y nutrición.

“Los suplementos de vitamina D reducen el riesgo de fractura”

Tipo de mensaje: mito.

2. Pregunta clínica estructurada (PICO)

La correcta formulación de una pregunta es fundamental para poder buscar respuestas en la bibliografía científica. Los mitos, las preguntas del público y los mensajes de noticias y anuncios se reformulan como preguntas clínicas estructuradas PICO, que tienen en cuenta, siempre que procede, estas cuatro características: el paciente o problema de interés (P), la intervención médica que se estudia (I), la comparación con otras intervenciones (C) y el efecto o desenlace que se estudia (*outcome*) (O).

En población general, ¿tomar suplementos de vitamina D, en comparación con no tomarlos, reduce el riesgo fractura?

3. Identificación y selección de la evidencia científica

La respuesta a cada pregunta se busca en los estudios disponibles en las bases de datos bibliográficas, considerando en primer lugar las guías de práctica clínica o GPC (primero se busca en PubMed y, en caso de no encontrar ninguna GPC relevante, se busca después en Guidelines International Network y en otras fuentes: expertos, sociedades científicas, etc.); en segundo lugar, las revisiones sistemáticas (RS), y finalmente los estudios primarios (sólo en caso de no identificar GPC ni RS).

Fecha de búsqueda: 24/01/2019.

3.1. Guías de práctica clínica

3.1.1. PubMed

Se identificaron dos guías recientes. En el contexto internacional una guía publicada en los Estados Unidos. En nuestro entorno, una guía publicada por la Sociedad de Medicina de Familia y Comunitaria.

- [US Preventive Services Task Force 2018] US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA 2018; 319: 1592–99.
- [García-Franco AL 2018] García-Franco AL, Baeyens Fernández JA, Bailón Muñoz E, Iglesias Piñeiro MJ, Cura González ID, Del Moral AO, Landa Goñi J, Alonso Coello P,

Arribas Mir L. Actividades preventivas en la mujer. Actualización PAPPS 2018. Aten Primaria 2018;50(Suppl 1):125-146.

3.2. Revisiones sistemáticas

3.2.1. PubMed

Se identificó una revisión sistemática (RS) relevante y actualizada, publicada en octubre de 2018 por Bolland et al.

- [Bolland MJ 2018] 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 Nov;6(11):847-858.

3.2.2. Cochrane Database of Systematic Reviews

Se identificó una RS Cochrane.

- [Avenell A 2014] Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD000227.

4. Síntesis crítica de la evidencia científica

La calidad de la evidencia científica, también llamada confianza o certidumbre, indica el grado de certeza que tienen los resultados de los estudios científicos disponibles. Se clasifica en cuatro categorías: alta (implica que por más estudios que se hagan los resultados variarán muy poco, de modo que las conclusiones actuales se aproximan bastante a la realidad), moderada (es probable que nuevos estudios modifiquen los resultados actuales), baja (los resultados actuales pueden ser muy distintos de la realidad) y muy baja (es muy probable los resultados actuales sean muy diferentes cuando se hagan estudios adicionales). En este apartado, de cada tipo de documento seleccionado (GPC, RS o estudios primarios) se describen los aspectos clave de los estudios incluidos (objetivos, métodos, resultados principales). Así mismo, se evalúa la calidad de la evidencia científica disponible mediante el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) y la plataforma GDT (*Guideline Development Tool*). Finalmente, si se considera necesario, se incluye una tabla de resumen interactiva (*Summary of findings table*), que incluye los resultados por cada desenlace, así como la calidad de la evidencia. Para su elaboración se utiliza la aplicación en línea isof.epistemonikos.org.

Introducción

La vitamina D es una prohormona que también desempeña diversas funciones en varios procesos fisiológicos [Rosen CJ 2017, Martineau AR 2017, Theodoratou E 2014]. La más ampliamente estudiada y mejor entendida de estas funciones es la regulación del calcio, un mecanismo mediante el cual la vitamina D regula la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) para mantener los niveles séricos de calcio [Suda T 1994], así como la fijación de la absorción de calcio en el intestino y en los huesos. La vitamina D se sintetiza principalmente a través de la exposición a la luz solar directa (radiación ultravioleta B) en la misma medida

en que la dieta humana es una fuente pobre, limitada a algunas fuentes naturales, como los pescados grasos o el aceite de hígado de bacalao. La deficiencia severa de vitamina D conduce al raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos; su déficit se ha asociado con una baja densidad mineral ósea y un mayor riesgo de fracturas [Cummings SR 1998].

El vínculo entre el consumo de calcio y/o vitamina D y el riesgo de fractura es controvertido. La preocupación desde el punto de vista de la salud pública sobre el consumo insuficiente de vitamina D ha llevado al desarrollo de recomendaciones dietéticas y de suplementos [Ross AC 2011]. En el caso de la vitamina D, estas recomendaciones se dirigieron a poblaciones con riesgo de reducida exposición al sol, particularmente en latitudes del norte. Sin embargo, las recomendaciones de suplementos conllevan un riesgo potencial de medicalización y posiblemente de daños si no se tiene en cuenta el tiempo de exposición solar. Los hallazgos iniciales de las revisiones sistemáticas que evaluaron el papel de la vitamina D [Tang BMP 2007, Chapuy MC 1992] mostraron una disminución en las fracturas entre las mujeres mayores institucionalizadas, mientras que las revisiones más recientes han cuestionado este efecto [Bolland MJ 2014, Zhao J-G Zhao 2017].

Efectos de los suplementos de vitamina D en la prevención de fracturas

La revisión sistemática de Bolland et al, publicada en 2018, identificó 81 ensayos controlados aleatorios (n = 53.537 participantes adultos) que informaron sobre el riesgo de fractura (n = 42), caídas (n = 37) o densidad mineral ósea (n = 41) [Bolland MJ 2018]. La mayoría de los ensayos evaluaron la vitamina D como monoterapia en mujeres de la población general, con dosis diarias de más de 800 UI, y con una duración de un año. En los análisis agrupados, la vitamina D no tuvo efecto sobre el riesgo de fractura total (36 ensayos; n = 44.790, riesgo relativo (RR) de 1,0; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,93 a 1,07), fractura de cadera (20 ensayos; n = 36.655, RR de 1,11, IC del 95%: 0,97 a 1,26) o caídas (37 ensayos; n=34.144; RR de 0,97; IC del 95%: 0,93 a 1,02).

Los resultados fueron similares en los ensayos controlados aleatorios de dosis altas (más de 800 UI) versus dosis bajas de vitamina D y en análisis de subgrupos de ensayos controlados aleatorios con dosis superiores a 800 unidades internacionales (UI) por día. En conjunto, en los análisis no hubo diferencias clínicamente relevantes entre los grupos en la densidad mineral ósea (DMO) en ninguna localización (rango -0,16% a 0,76% a los 1-5 años). Tampoco se observaron diferencias en los resultados proporcionados por los estudios con un bajo

riesgo de sesgo. Los resultados son consistentes con las revisiones sistemáticas anteriores más recientes [Reid IR 2014, Theodoratou E 2014], incluidas las realizadas por grupos de la Colaboración Cochrane [Avenell A 2014].

Debido al diseño aleatorizado de los estudios realizados y la ausencia de limitaciones relevantes, tanto en su diseño y ejecución como en otros factores –como la consistencia, la precisión y la aplicabilidad–, la calidad de la evidencia puede ser considerada como alta (Anexo 1). Los autores concluyen que no hay justificación actualmente para el uso de la vitamina D con el objetivo de reducir las fracturas y que las guías deberían de dejar de recomendarlo. La excepción a esta recomendación serían las poblaciones con enfermedades como la osteomalacia y el raquitismo, que pueden presentarse tras periodos muy prolongados sin exposición solar.

Por otro lado, un importante ensayo clínico (estudio VITAL) publicado en noviembre de 2018 aleatorizó 25.871 participantes (hombres de 50 años de edad o mayores y mujeres de 55 años de edad o más) a recibir vitamina D3 (colecalfiferol), ácidos grasos omega-3 o placebo [Manson JE 2018]. El objetivo fue evaluar, mediante un diseño factorial, el papel de estos dos complementos en la prevención de cáncer y enfermedad cardiovascular. El estudio, realizado en los EE UU, fue financiado por organismos públicos y tuvo como desenlaces de interés principales el cáncer invasivo de cualquier tipo y los eventos cardiovasculares mayores (una variable compuesta de infarto, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares).

En relación con los resultados de la comparación de la vitamina D con placebo, la suplementación con vitamina D no se asoció con un menor riesgo de cualquiera de los desenlaces principales. Durante un tiempo de seguimiento de 5,3 años, el cáncer fue diagnosticado en 1.617 participantes (793 en el grupo de vitamina D y 824 en el grupo placebo; RR 0,96; IC del 95%: 0,88 a 1,06; P = 0,47). Se registraron 805 eventos cardiovasculares importantes (396 en el grupo de vitamina D y 409 en el grupo placebo; RR 0,97; IC del 95%: 0,85 a 1,12; P = 0,69). En el análisis del desenlace de resultado de muerte por cualquier causa (978 muertes), el RR fue de 0,99 (IC del 95%: 0,87 a 1,12). Este ensayo aporta información sobre otros potenciales beneficios, distintos a las fracturas, y que, igualmente, han resultado no ser ciertos.

Posicionamiento de organismos claves

Existe cierta variabilidad en el posicionamiento de los organismos más relevantes. Estas diferencias han sido probablemente debidas a diferencias en los resultados de los metaanálisis previos. Estas diferencias son probablemente debidas al tipo de análisis (por protocolo o por intención de tratar), a diferencias en las poblaciones incluidas (con diferentes riesgos basales de fractura) o a las definiciones de los desenlaces de resultado. Las diferencias en recomendaciones también pueden ser debidas a diferencias en la calidad de la guía y/o a los potenciales conflictos de interés de los miembros de los paneles o a las organizaciones elaboradoras.

No obstante, más recientemente, las organizaciones más rigurosas como la U.S. Preventive Services Task Force, ya comienzan a recomendar en contra de la suplementación con vitamina D [García-Franco AL 2018]. En nuestro entorno, la guía del PAPPS (Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud), publicada por la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, recomienda evitar el sedentarismo y el tabaquismo, tomar el sol al menos 10 min al día, con una zona de exposición de al menos la cara y las manos, tomar una dieta rica en calcio (entre 1.000 y 1.500 mg/ día) y vitamina D (> 800 UI/día) así como realizar ejercicio [García-Franco AL 2018]. No obstante, recomienda utilizar los suplementos de calcio y vitamina D tan solo en mujeres institucionalizadas. También sugiere valorar su indicación en mayores de 70 años con déficits nutricionales importantes, ingesta de calcio inferior a 500-700 mg/día y escasa exposición solar.

5. Conclusión

El mensaje “Los suplementos de vitamina D reducen el riesgo de fractura” es:

- Cierto
- Probablemente cierto
- Posiblemente cierto
- Posiblemente falso
- Probablemente falso
- Falso
- Incierto / dudoso

6. Justificación

Para justificar la conclusión sobre el mensaje analizado, se valora la calidad global de la evidencia, es decir, después de realizar la valoración de la calidad de la evidencia para cada desenlace individual, se realiza una valoración conjunta de la misma. Esta valoración global expresa la confianza general que tenemos en los efectos o desenlaces de interés y corresponde al menor nivel de confianza de los desenlaces clave. Por ejemplo, si para responder una pregunta tenemos tres desenlaces clave, dos de ellos con una calidad alta y otro de con calidad moderada, la calidad global de la evidencia será valorada como moderada. Además de valorar la confianza de los resultados, también se considera el balance entre beneficios y riesgos. En este contexto, se consideran las diferencias que hay entre los estimadores del efecto de los desenlaces estudiados, así como su importancia relativa. Así, si existe una gran diferencia entre los beneficios (p.ej., disminución de mortalidad) y los riesgos (p.ej., efectos adversos), es más probable responder como “falso” o “cierto”; si la diferencia es pequeña, es más probable responder como “probablemente falso” o “probablemente cierto”, y en el caso de no tener un balance ajustado entre beneficios y riesgos, y/o no hay estudios, es más probable responder como “incierto”.

En relación con el mensaje “En población general, los suplementos de vitamina D disminuyen el riesgo de fractura”, hay que concluir que es falso. Esto es debido a que la evidencia disponible muestra que los suplementos de vitamina D no reducen el riesgo ni de fractura total ni de fractura de cadera en suficientes estudios aleatorizados, bien diseñados y ejecutados, los cuales muestran resultados muy similares. Nuestra confianza en los resultados observados es por tanto alta. Esto significa que es altamente improbable que futuros estudios cambien el resultado de esta evaluación.

Por lo tanto, hay que concluir que los suplementos de vitamina D en población general no disminuyen el riesgo de fractura.

Referencias

1. [Rosen CJ 2017] Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* [Internet]. Chevy Chase, MD: Endocrine Society; 2012 Jun 17;33(3):456–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3365859/>
2. [Martineau AR 2017] Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.
3. [Theodoratou E 2014] Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JPA. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035.
4. [Suda T 1994] Suda T, Shinki T, Kurokawa K. The mechanisms of regulation of vitamin D metabolism in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3(1):59–64.

5. [Cummings SR 1998] Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med. Mass Medical Soc*; 1998;339(11):733–8.
6. [Ross AC 2011] Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press; 2011.
7. [Chapuy MC 1992] Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med. Mass Medical Soc*; 1992;327(23):1637–42.
8. [Tang BMP 2007] Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet. Elsevier*; 2007;370(9588):657–66.
9. [Bolland MJ 2014] Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *lancet Diabetes Endocrinol. Elsevier*; 2014;2(4):307–20.
10. [Zhao J-G Zhao 2017] J-G, Zeng X-T, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults. *JAMA [Internet]. American Medical Association*; 2017 Dec 26 [cited 2017 Dec 28];318(24):2466. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2667071>
11. [Bolland MJ 2018] 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):847-858.
12. [Reid IR 2014] Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383: 146–55.
13. [Theodoratou E 2014] Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014; 348: g2035.
14. [Avenell A 2014] Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD000227.
15. [Manson JE 2018] Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Albert CM, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE; VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):23-32.
16. [US Preventive Services Task Force 2018] US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018; 319: 1592–99.

17. [García-Franco AL 2018] García-Franco AL, Baeyens Fernández JA, Bailón Muñoz E, Iglesias Piñeiro MJ, Cura González ID, Del Moral AO, Landa Goñi J, Alonso Coello P, Arribas Mir L. Actividades preventivas en la mujer. Actualización PAPPS 2018. Aten Primaria 2018;50(Suppl 1):125-146.

Autor

Pablo Alonso-Coello (Centro Cochrane Iberoamericano-IIB Sant Pau, CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP)

Revisores

Montserrat Rabassa (Centro Cochrane Iberoamérica) y Gonzalo Casino (Universidad Pompeu Fabra).

Fecha: 24/01/2019.

ANEXO 1. Tabla de resumen de los hallazgos

Autor: Pablo Alonso

Fecha: 24/01/2019

Pregunta: En población general, ¿los suplementos de vitamina D, reducen el riesgo de fractura?

Bibliografía: 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):847-858.

| Certainty assessment | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|----------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------|-------------|-----------------------|------------------------|----------------|--------------------------|--|--------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Suplementos vitamina D | No suplementos | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Fracturas totales | | | | | | | | | | | | |
| 36 | estudios aleatorizados | no es serio ^a | no es serio ^{b,c} | no es serio | no es serio | ninguna | 1.775/22.601 | 1.759/22.189 | RR 1.00 (0,93 a 1,07) | 0 más por 1.000 ^f (de 5 menos a 5 más) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | CRÍTICO |
| Fractura de cadera | | | | | | | | | | | | |
| 20 | estudios aleatorizados | no es serio ^a | no es serio ^{b,c} | no es serio | no es serio | ninguna | 457/18.292 | 413/18.363 | RR 1.11 (0,97 a 1,26) | 3 más por 1.000 ^f (de 1 menos a 6 más) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | CRÍTICO |

CI: Intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

Explicaciones

a. Resultados similares en los estudios con bajo riesgo de sesgo.

b. Heterogeneidad estadísticamente no importante.

c. Se compararon estudios de que comparaban vitamina D con un control, alta dosis de vitamina D con dosis bajas, y el efecto en poblaciones seleccionadas (alto riesgo), sin diferencias en el efecto observado.