

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA****RECOMENDACIONES SOBRE SUPLEMENTOS DE VITAMINA D Y CALCIO  
PARA LAS PERSONAS ADULTAS EN ESPAÑA****Ana Isabel Rigueira García**

Servicio de Farmacia. Hospital San Agustín. Avilés. SESPA. Asturias

No existen conflictos de interés.

**RESUMEN**

**Fundamentos:** Los suplementos de calcio y vitamina D están involucrados en debates sanitarios actuales, como la seguridad cardiovascular del calcio y la corrección de los niveles vitamínicos. El objetivo de esta revisión es la evaluación de la información existente de los suplementos de calcio y/o vitamina D disponibles y financiados en España, así como la evaluación de las recomendaciones para su utilización.

**Métodos:** Análisis de la oferta comercial e información disponible sobre aspectos farmacológicos de los suplementos medicamentos españoles en 39 fichas técnicas, guías e informes institucionales y profesionales actualizados, con búsqueda complementaria de información y de datos epidemiológicos españoles relacionados en Cochrane Database of Systematic Reviews®, PubMed® (herramienta "Clinical Queries"), base de datos Dialnet y búsqueda manual en revistas españolas directamente relacionadas.

**Resultados:** No existe uniformidad en cuanto a indicación, expresión de contenido, posologías, precauciones y seguridad ni en fichas técnicas ni en los informes técnicos. La búsqueda bibliográfica ha encontrado un mayor volumen de publicaciones recientes para la vitamina D que para el calcio. No se han encontrado pruebas científicas apropiadas para establecer regímenes posológicos indiscutibles ni universales, ni pruebas de biodisponibilidad para colecalciferol con vehiculización acuosa. En España se constata una situación nutricional generalmente adecuada para el calcio pero un estatus mayoritariamente inadecuado para la vitamina D, con varias referencias de insuficiencia y carencia vitamínica en adultos. Los tratamientos correctores inciden fundamentalmente en el uso de suplementos de calcio.

**Conclusiones:** Existe una amplia oferta de suplementos de calcio y vitamina D en España cuyo diseño farmacológico debería replantearse puesto que no responden a las necesidades detectadas ni a las posibilidades de corrección actualmente recomendadas. También se debería mejorar y mantener actualizada su información, con especial interés en la situación sanitaria relacionada con la hipovitaminosis D.

**Palabras clave:** Vitamina D. Colecalciferol, calcio. Suplementos dietéticos, adulto. Trastornos nutritivos.

**ABSTRACT****Recommendations on Vitamin D  
and Calcium Supplements  
for Adults in Spain**

**Background:** Calcium supplements and vitamin D are involved in current debates of health, as cardiovascular safety of calcium, and correction of vitamin levels. The aim is to review the possibilities of making better use of supplements marketed in Spain, depending on their availability, information and related epidemiology.

**Methods:** Analysis of commercial offer and available information about pharmacological aspects of Spanish medicinal supplements in data-sheets (39), guides and reports current institutional and professional, with additional search of this information and epidemiological data related Spanish in Cochrane Database of Systematic Reviews®, PubMed® (tool "Clinical Queries"), Dialnet database and hand search of Spanish journals directly related.

**Results:** There is no uniformity in terms of indication, expression of content, dosages, precautions and safety in data sheets or technical reports. The literature search found more recent publications volume for vitamin D than calcium, No evidence was found to establish appropriate dosing regimens indisputable or universal, or cholecalciferol bioavailability tests with aqueous vehiculización. In Spain nutritional situation is found generally suitable for the calcium but a status mostly unsuitable for vitamin D with several references for insufficiency and vitamin deficiency in adults. Corrective treatments primarily affect calcium supplements.

**Conclusions:** There is an ample supply of calcium and vitamin D in Spain, whose drug design should rethink because don't respond to the needs identified or correction possibilities currently recommended. It should also improve and update their information, with particular interest in health status related to hypovitaminosis D.

**Keywords:** Vitamin D. Cholecalciferol. Calcium. Adult. Dietary supplements. Nutrition disorders. Spain.

## Correspondencia

Ana Isabel Rigueira García  
Hospital San Agustín – Servicio de Farmacia  
Camino de Heros s/n 18  
33401 Avilés, Asturias  
anaisabel.rigueira@sespa.pricast.es

## INTRODUCCIÓN

Los suplementos de calcio y vitamina D son productos farmacéuticos veteranos en España que desde sus comienzos como tratamiento de las carencias nutricionales pediátricas han sabido adaptarse a las nuevas necesidades sanitarias y suponen actualmente también una estrategia primaria para la prevención y tratamiento de patologías óseas en la edad adulta, como la osteoporosis<sup>1,2</sup>. Así, han ido manteniendo su interés comercial y su oferta y consumo han ido ampliándose<sup>3</sup> en paralelo al crecimiento de la inversión económica en el abordaje de las fracturas de cadera<sup>4</sup>. Sin embargo, su veterania los ha eximido del requisito de la realización del proceso estandarizado de investigación clínica, de cumplimiento obligado actual para todos los medicamentos en las fases de precomercialización, dándose por supuesto que su bondad como suplementos nutricionales se justifica por la presencia y calidad de sus componentes, junto con una administración respetuosa con las condiciones naturales de acceso al organismo. Antaño se han descrito fracasos de su efectividad atribuibles a deficiencias en la supervisión cualitativa o cuantitativa<sup>5,6</sup> que ahora se consideran resueltas con la exigencia de los controles de calidad que les atañen como medicamentos.

El debate más actual sobre los suplementos de calcio se centra en el balance de su beneficio/riesgo, por ser sospechosos de incremento de eventos adversos cardiovasculares<sup>7</sup>. En cambio, los suplementos de vitamina D se están considerando la solución para corregir la situación de hipovitaminosis conocida y tan generalizada<sup>8</sup> que se describe como una pandemia y un problema de salud pública<sup>9</sup>, aunque no parece percibirse como tal por los clínicos españoles<sup>10</sup>. Como explicación, se especula sobre la relación entre tal hipovitaminosis y otras circunstancias, como el cambio climático, los movimientos poblacionales o la terapia hipocolesterolemiantes<sup>11</sup>, y se afirma que sus

consecuencias pudieran trascender con creces los problemas óseos, por la constatación en estudios observacionales de su relación con mortalidad, cáncer, enfermedades del sistema inmune, muscular y de la homeostasis endocrina y pancreática<sup>11</sup>, especialmente si existe insuficiencia concomitante de calcio<sup>12</sup>.

El objetivo de esta revisión es la evaluación de la información existente de los suplementos de calcio y/o vitamina D disponibles y financiados en España, así como la evaluación de las recomendaciones para su utilización.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ordenó la oferta de suplementos de calcio y/o vitamina D autorizados y comercializados como medicamentos, no multivitaminicos, y se revisaron las fichas técnicas disponibles en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) consultada el 14 de marzo de 2012<sup>13</sup>. La información se contrastó con la de las guías, informes o consensos actuales relativos al uso de suplementos de calcio y/o vitamina D o especialmente dedicados a estos nutrientes, en lengua española o inglesa, y potencialmente influyentes en el entorno sanitario español: de la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya (AATRM)<sup>1</sup>, National Osteoporosis Foundation (NOF, USA)<sup>14</sup>, Canadian Medical Association<sup>15,16</sup>, de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>17</sup>, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)<sup>18</sup>, US Agency for Healthcare Research and Quality<sup>19</sup>, y de sociedades científicas como la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética<sup>20</sup>, The North American Menopause Society (NAMS)<sup>21</sup>, Sociedad Española de Reumatología (SER)<sup>22</sup>, US- Institute of Medicine (IOM)<sup>23</sup>, Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Osteoporosis Australia and the Endocrine Society of Australia

lia<sup>24</sup>, US- Endocrine Society<sup>25</sup>, Sociedad Española del Metabolismo Mineral y Oséo (SEIOMM)<sup>2,26</sup>. Dicha comparación tuvo como puntos de interés las indicaciones de uso, la claridad en la exposición del procedimiento de administración en cuanto a sustancias, posología y precauciones, así como los posibles factores modificadores de su efectividad y seguridad.

Posteriormente se realizaron diversas búsquedas no sistemáticas para completar y aclarar los aspectos de interés que hubieran resultado contradictorios, ambiguos, no justificados o simplemente no citados en los documentos analizados inicialmente: revisión de las citas bibliografías de los informes y/o guías consultados previamente, búsquedas en las bases de datos Cochrane Database of Systematic Reviews® y en PubMed®. En ésta, primeramente se utilizó la herramienta “clinical queries” (categoría: terapia, espectro: amplio) para localización de revisiones sistemáticas y metanálisis, sin restricción de lenguaje, con fecha de publicación desde el 1/1/2005 hasta el 19/04/2012, incluyendo palabras clave relacionadas con aspectos farmacológicos para “calcium” por un lado, y con “vitamina d” o “cholecalciferol” por otro (“administration and dosage”, “pharmacokinetics”, “organization and administration”, “pharmacology”, “therapeutic use”, y “chemistry”). Se realizaron búsquedas más específicas en PubMed® con los Mesh Major Topic “calcium”, “vitamin d” y los MeSH Terms “humans”, “biological availability”, “public health”, o la palabra en título o resumen “effervescent”; además se realizó búsqueda simple entre 21 y 24 de agosto de 2012 de los términos “calcio” y “vitamina D” en artículos y tesis recopilados en la base de datos Dialnet. Para completar la documentación relativa a los aspectos farmacológicos y epidemiológicos españoles relacionados con ingesta de calcio, vitamina D o uso de sus suplementos se realizó búsqueda simple en las revistas de la editorial Elsevier, búsqueda manual en resúmenes de

congresos de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, en la revista Osteoporosis International de la editorial Springerlink®, y en la Revista Española de Metabolismo y Metabolización, así como en las referencias bibliográficas de interés de todos los documentos seleccionados en la búsqueda.

La búsqueda de revisiones sistemáticas y metaanálisis en Medline localizó 158 documentos para calcio y 222 para vitamina D, de los cuales se seleccionaron 24 de uso asociado (75% sobre efectos óseos, 38% publicados desde 2010), 16 referidos sólo al calcio (50% sobre efectos óseos, 38% publicados desde 2010) y 55 referidos sólo a la vitamina D (40% sobre efectos óseos, 56% publicados desde 2010).

## RESULTADOS

La oferta comercial de suplementos medicamentos de calcio y vitamina D financiados en España se muestra en la tabla 1 (monofármacos) y tabla 2 (asociaciones). Se localizaron 39 fichas técnicas. Algunas no están accesibles en la web de la AEMPS, como las de colecalciferol y calcidiol monofármacos, en general los productos más antiguos. Las indicaciones terapéuticas que figuran en las fichas técnicas disponibles son fundamentalmente dos: el uso en personas con deficiencia de calcio y/o vitamina D, con frecuente referencia a las personas ancianas como población de riesgo, y el uso asociado a fármacos específicos para tratamiento de la osteoporosis. En el apartado de propiedades farmacodinámicas en ningún caso se reflejó información extraída de metaanálisis o revisiones sistemáticas para la indicación y/o dosificación, ni se especificaban las consideraciones actuales de suficiencia de vitamina D verificada en función de niveles de 25 hidroxicolecalciferol (25OHD)<sup>26-30</sup>. Se identificaron como problemas de información la falta de uniformidad en la expresión del contenido en calcio (como miligramos de sal o de ión) y del

**Tabla 1**  
**Suplementos de calcio o vitamina D monofármacos**

SUPLEMENTO (% ion Ca <sup>2+</sup> )	FORMA FARMACÉUTICA*: NOMBRE COMERCIAL® (año de comercialización)
Carbonato cálcico (40%)	Comp. 600 mg: Carbocal®(†) (1994)
	Comp. masticables 500 mg: Mastical®(†) (1994)
	Comp. masticables 600 mg: Cimascal®(†) (2000), Densical®(†)(1999), Natecal®(†) (1994)
	Sobres polvo para suspensión oral 1000 mg: Caosina® (2002)
	Sobres suspensión oral 500 mg: Calcio Recordati®(2007), Osteocal®(2006)
Fosfato cálcico (38,7%)	Emulsión oral, 104,4 mg/mL 300 mL: Calcio Veinte®(†) (1952)
	Polvos para suspensión oral, 1200 mg: Ostram® (1993)
Glubionato cálcico (6,6%)	Comp. efervescentes 500 mg: Calcium Sandoz®(†) (1967)
Pidolato cálcico (13,5%)	Sobres polvo para suspensión oral 500 mg: Ibercal®(†) (1993), Tepox-Cal®(†) (1995)
	Comp. efervescentes 250 mg: Ibercal®(†) (1993)
	Suspensión oral, 270mg/5mL 250 mL: Ibercal®(1993)
Complejo osein-hidroxiapatita (21,4%)	Comp. 178mg: Osteopor® (1993)
Colecalciferol	Solución oleosa 1.000 UI/mL, 20 mL: Vitamina D3 Kern Fama® (1955)
	Amp. 200.000 UI/1ml: Vitamine D3 B.O.N®(‡)
Calcidiol o 25-hidroxicalciferol	Solución gotas 0,1 mg (6.000 UI)/ml, 10mL y 20 mL: Hidroferol gotas® (1981)
	Amp. bebible 3mg (180.000 UI), 1,5 mL, c/1: Hidroferol choque® (1976)
	Amp. bebible 0,266 mg (16.000 UI), 1,5 mL, c/10: Hidroferol® (1977)

Fuente: Centro de Información online de medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (<http://www.aemps.gob.es>, citado el 14 de marzo de 2012). Amp: ampolla, c/: caja, comp.: comprimidos, mg: miligramos, mL: mililitro, mcg: microgramos, UI: unidades internacionales; (\*): dosis de calcio expresada en miligramos de ion Ca<sup>2+</sup>, (†): sin receta y no financiado, (‡): medicamento extranjero.

colecalfiferol (como concentrado o no). Como orientación posológica en ningún caso se especificaban las ingestas de referencia en España, recomendándose en algunos la toma diaria de calcio de hasta 1.500 mg como “ampliamente aceptado” (Ideos Unidía®, Caltrate®). Los datos farmacocinéticos que se ofrecían detallaban la absorción del calcio, que no siempre concuerdan para distintos productos con idéntica dosis de una misma sal. No se

exponían diferencias de absorción de calcio según la magnitud de la dosis por forma farmacéutica, tipo de población, momento de toma o estatus del individuo respecto a vitamina D. Para ésta se presenta información farmacocinética escasa, sin distinción según su vehiculización. Se omiten datos como el contenido en sodio de algunos suplementos que contienen sales sódicas como excipientes (Calcial D®, Reliveran D®). Excepcionalmente se

**Tabla 2**  
**Suplementos combinados de calcio y vitamina D combinados**

VIT. D3	ASOCIADO	FORMA FARMACÉUTICA: NOMBRE COMERCIAL® (año de comercialización)
400 UI	500 mg Ca <sup>2+</sup>	Comp. masticables: Calcio D Arkomedica®(2004), Mastical D®(2003), Ostine®(1998)
		Comp. efervescentes: Calcium-Sandoz D®(*) (2004)
		Polvo para suspension oral: Ibercal-D® (2003)
	600 mg Ca <sup>2+</sup>	Comp.: Carbocal D®(2002)
		Comp. bucodispersables: Bonesil D Flas®(2007), Cimasal D Forte Flas®(2008), Natecal D Flas®(2007), Veriscal D Flas®(2003)
		Comp. masticables: Calcial D®(2004), Calcio D Isdin®(2004), Cimasal D Forte®(2000), Disnal®(2000), Natecal D®(1999), Veriscal D® (1999), Carbonato cálcico/ colecalciferol Cinfa®(2010), Carbonato cálcico/ colecalciferol Goibela®(2010), Carbonato cálcico/ colecalciferol Normon®(2010)
Granulado efervescente: Osvical D® (2000)		
1.000 mg Ca <sup>2+</sup>	Comp. efervescentes: Calodis® (2006)	
500 UI	180 mg Ca <sup>2+</sup>	Emulsion oral(†): Calcio 20 Fuerte®(*) (1970)
800 UI	500 mg Ca <sup>2+</sup>	Comp. masticables: Mastical D sabor limon® (2002), Mastical D sabor naranja® (2006)
	1.000 mg Ca <sup>2+</sup>	Comp. masticables: Mastical D unidia® (2011)
	1.200 mg Ca <sup>2+</sup>	Suspension oral: Osteovit®(2006), Calcio/Vitamina D3 Recordati® (2008) Polvo para suspension oral(*, †): Osteomerck® (1999)
880 UI	1.000 mg Ca <sup>2+</sup>	Comp. efervescentes(*, †): Calcio/Vitamina D3 Rovi®(2007), Calcium-Sandoz D®(2009)
		Granulado efervescente: Ideos Unidia®(2007)
2.800 UI	Ácido alendrónico 70 mg	Comp. semanales: Adrovance 2800®(2007), Fosavance 2800®(2005)
5.600 UI		Comp. semanales: Adrovance 5600®(2008), Fosavance 5600® (2007)

Fuente: Centro de Información online de medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (<http://www.aemps.gob.es>, citado el 14 de marzo de 2012). (\*):sin receta y no financiado, (†):uso tradicionalmente pediátrico

constató ambigüedad de la fuente de calcio de la forma farmacéutica (“Durante su disolución, la sal contenida” –en realidad carbonato- “se transforma en citrato cálcico”), y ausencia de detalles básicos del procedimiento de administración, como la cantidad de agua precisa para disolver un granulado (Ideos Unidia®).

Los suplementos combinados de calcio y vitamina D que refieren información clínica sintetizan un estudio de Chapuy (sin identificación precisa) realizado con 1.200 mg de fosfato cálcico y 800 UI de vitamina D, en mujeres ancianas con ingesta de calcio baja (media: 511±72 mg)<sup>31</sup>. Adrovance® y Fosavance® resumen un estudio específico realizado para esta combinación. Las pre-

Tabla 3

Comparación de guías o posiciones profesionales sobre prevención de fracturas por osteoporosis o por fragilidad en personas adultas

	GPC AATRM <sup>1</sup>	Consenso SER <sup>22</sup>	Posición SEIOMM <sup>2</sup>	GPC Canadá <sup>15</sup>	Posición NAMS <sup>21</sup>	GPC NOF <sup>14</sup>
Indicación de suplementos de calcio y vitamina D	- Deficiencia -Osteoporosis con tto -Uso glucocorticoides	-Deficiencia -Tto osteoporosis	- Osteoporosis o riesgo de fracturas	Controversia de uso en prevención de fracturas	-Deficiencias -Mención en tratamientos de osteoporosis	Deficiencia
Recomendaciones/precauciones	Efectos adversos que afectan a adherencia	Recordatorio cumplimiento	Reforzar medidas para mejorar cumplimiento			Para dosis altas de calcio
<b>CALCIO</b>						
Fuente aporte	Suplementos sal carbonato y citrato (§)		Cualquier sal de suplemento		1º: Lácteos y alimentos enriquecidos :Mención suplemento de sal carbonato y citrato	1º: lácteos, alimentos enriquecidos. Suplementos si precisos en > 50 años
	< 50 años: 1000 >50 años: 1000-1200 Osteoporosis: 1200-1500	1000 (general)	> 1200	>50 años: 1200	Segun ingesta previa, c.s.p. 1000 - 1500	Segun ingesta previa, c.s.p. 1200
Cumple RDI/IDR (¶)	No	Si	No	Si	Si	Si
Detalles uso	No	No	Dosis divididas, y con comidas	No	Dosis divididas	No
Precauciones		Efectos cardiovasculares y litiasis renal		Dosis altas	Estreñimiento: según forma farmacéutica y dosis interacción con dieta	Dosis > 1200 – 1500 mg/d, riesgo cardiovascular y de litiasis renal
<b>VITAMINA D</b>						
Fuente aporte	Recomendación dieta y controversia suplementos	Exposición solar moderada y dieta equilibrada		-Suplementos: Colecalciferol	- Suplementos: colecalciferol y ergocalciferol	
Dosis (UI/día)	400 (800 si riesgo deficiencia).	Osteoporosis : 800-1000	> 800 (general)	<50 años: 400-1000 >50 años: > 1000 Máximo: 2000	> 50 años: > 800-1000 Máximo: 10.000	Al menos 800-1000 Máximo: 2000 e incluso superior
Detalles uso	No	No	Si	Si	Si	No
Cita precauciones	No	No	No	No	Si	No

GPC: Guía de Práctica Clínica, mg: miligramos d/día UI: Unidades Internacionales L: litro, ng: nanogramos, nmol: nanomoles, tto: tratamiento; (§): error por consignar que ambas sales aportan un 60% de ión calcio; (¶) IDR: Ingesta Dietética de referencia: 900-1000 mg según edad y sexo en España, RDA: Aporte Dietético Recomendado: 1000-1200 mg según edad y sexo en Norteamérica y Australia

cauciones y contraindicaciones también son muy variables según las marcas, citándose en ocasiones como contraindicación la hipervitaminosis D para la ingesta del suplemento, sin especificar tal consideración. Todas las fichas técnicas citan limitación de dosis de vitamina D en caso de embarazo, que es distinta en Ostine® (400 UI) respecto al resto (600 UI). Ninguna menciona la posibilidad de efectos adversos cardiovasculares relacionados con el calcio.

La tabla 3 muestra la comparación de las guías o consensos referidos al abordaje de problemas óseos en personas adultas donde figuran recomendaciones para el uso de suplementos de calcio y vitamina D. No se cita específicamente la insuficiencia del aporte de calcio y/o vitamina D como factor de riesgo de fracturas por fragilidad y osteoporosis en ninguno de los documentos españoles revisados, y sí se menciona en la guía de National Osteoporosis Foundation (NOF)<sup>14</sup>, sin detalles ni referencia concreta. Al respecto, el metaanálisis de Tang realizó un corte único en el valor de 700 mg de ingesta de calcio para determinar la posibilidad de incremento de riesgo de fracturas en personas mayores de 50 años<sup>28</sup>, y los expertos de la OMS opinaban que tal umbral debe situarse en 400-500 mg de calcio diario en países con alta incidencia de fracturas<sup>17</sup>.

El uso ineludible de suplementos agregados a otros tratamientos específicos para osteoporosis sólo se citaba en las guías españolas. Por contra, la guía de NICE, referida a otros medicamentos antiosteoporosis, consideraba que debería individualizarse tal decisión tras constatar una situación carencial indiscutible, por falta de pruebas obtenidas por comparación directa con un grupo de sujetos con estado nutricional adecuado<sup>18</sup>.

Para el calcio, en general las guías citan o recomiendan aportes relacionados con la Ingesta Dietética de Referencia (IDR) o el Aporte Dietético Recomendado (RDA) del país concreto. Los IDR/RDA de calcio oscilan entre los 600 y 1.500 mg/día para personas adultas, según edad, sexo, países, organismo emisor, situación vital (embarazo, lactancia) o fecha de la recomendación<sup>20,33</sup>. No se encontró ningún estudio experimental adecuado que explorara la relación dosis-efecto. Algunos estudios observacionales sugerían la existencia de una ventana de beneficio de ingesta calcio sobre la incidencia de fracturas<sup>34</sup> o la mortalidad general<sup>35</sup>. Tampoco se han encontrado comparaciones clínicas experimentales directas entre distintas posologías o sales cálcicas. Las comparaciones indirectas favorecen el fraccionamiento de la dosis diaria total<sup>36</sup>. Los estudios cinéticos han demostrado que la fracción de absorción de calcio es inversamente proporcional a la dosis de toma y puede variar considerablemente en función de factores genéticos, personales, dietéticos<sup>37,38</sup> y según el estado del individuo respecto a la vitamina D<sup>39</sup>, considerándose la dosis de 500 mg de ión por toma la que consigue la fracción de absorción óptima<sup>38</sup>. Se discute sobre la idoneidad de algunos de los variados métodos de los estudios cinéticos de absorción de calcio para valorar la biodisponibilidad en una ingesta continuada, y se considera que la excreción es al menos tan importante como la absorción en el mantenimiento de la homeostasis del calcio<sup>37,38</sup>. La recomendación de toma preferentemente nocturna<sup>24</sup> se basa en la expectativa del logro de mayor supresión de la resorción ósea, al estar regida por un ritmo circadiano<sup>40</sup>, aspecto pendiente de clarificación. Entre las distintas sales constituyentes de suplementos se suelen destacar el carbonato cálcico y la sal citrato<sup>1,22</sup>. La primera ha sido considerada por Heaney (autor de referencia) la más adecuada, por ser la más eficiente y experimentada<sup>41</sup> y la segunda

es destacada por su independencia del pH para su disolución<sup>22</sup>. Los estudios cinéticos muestran diferencias en la absorción de la sal carbonato y citrato (en ocasiones no diferenciada del citratomalato) en ayunas, pero no tomadas con comidas<sup>37,42</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes de los suplementos de calcio y vitamina D, atribuidos principalmente al calcio, fueron los gastrointestinales (estreñimiento, flatulencia, dispepsia...), que se consideraron dosis-dependientes y vinculados con causalidad de bajo cumplimiento<sup>43</sup>. Se ha publicado actualización de la información referente a efectos adversos clásicos ligados al calcio, como el riesgo de litiasis renal<sup>44</sup> o el síndrome leche-álcali<sup>45</sup>, que ha resurgido por el uso de altas dosis de calcio en condiciones de alcalinización metabólica. Las publicaciones más recientes y novedosas sobre seguridad se refieren al posible incremento de efectos cardiovasculares, descritos inicialmente en un ensayo clínico en mujeres con ingesta media de 800 mg, reforzadas con 1.000 mg de citrato cálcico sin vitamina D<sup>46</sup>, y dos metanálisis posteriores<sup>47,48</sup>.

Respecto a la vitamina D, existe acuerdo en el establecimiento de una gradación del estado y riesgo de enfermedad del individuo en función del 25OHD<sup>49</sup>, pero se discrepa en el dintel de suficiencia, tomándose como adecuada 30 ng/mL, que garantizaría la optimización de la salud esquelética y extraesquelética<sup>16,25,26</sup>, o 20 ng/mL (Institute of Medicine, 2011)<sup>23</sup>, basándose sólo en los beneficios musculoesqueléticos. Se ha demostrado que el método analítico puede influir en el resultado y, por tanto, también en la interpretación de la información disponible y en la clasificación de los pacientes<sup>50</sup>, por lo cual se recomienda tomar precauciones de estandarización de tales procedimientos y, en cualquier caso, restringir la determinación de niveles para casos concretos<sup>16</sup>. Entre las sustancias formulables como suplemento, el colecalciferol o vitamina D3

muestra mejor relación beneficio/riesgo para uso en población general<sup>51</sup>. No se encontró información que comparara eficacia y seguridad entre el colecalciferol y el calcidiol.

Se suelen citar también la IDR o RDA como dosis de aporte de vitamina D, valores que se definen para mínima exposición solar<sup>23</sup>, aunque la tendencia actual es la referencia a una necesidad mínima de 700-800 UI/día de colecalciferol, basándose en metaanálisis y estudios experimentales que evalúan la prevención de fracturas y caídas, especialmente en personas mayores e institucionalizadas<sup>27,28,30</sup>. Sin embargo, las publicaciones centradas en el estudio de dosis correctoras de niveles plasmáticos, reconociendo insuficiencia en la información disponible, concluían que serían precisas dosis diarias superiores a 1.800 UI para alcanzar el nivel plasmático de 25OHD > 30ng/mL<sup>52</sup>. Los requerimientos en caso de embarazo también se discuten, por carencia de pruebas de teratogenia en humanos<sup>53</sup>. Los estudios experimentales han utilizado diferentes regímenes posológicos para repleción de vitamina D, con administración diaria o intermitente, con o sin dosis de choque, concluyéndose que el régimen apropiado es desconocido y que faltarían estudios<sup>29</sup>, aunque se desaconsejaban dosis masivas anuales, tras descripción de incremento de caídas y fracturas con 500.000 UI/año<sup>54</sup>. Tampoco se puede asumir que las dosis acumuladas sean equivalentes al correspondiente múltiplo de dosis diarias por contradicción de los datos disponibles<sup>55,56</sup>. La tabla 4 compila los estados del individuo respecto a los niveles plasmáticos de vitamina D, y las opciones de prevención y tratamiento según diversas fuentes<sup>16,23,25,26,57,58</sup>. El enriquecimiento alimentario ha demostrado su eficacia en el incremento de niveles de 25OHD<sup>59</sup>.

La sobredosificación de vitamina D se manifiesta fundamentalmente por hipercalcemia y problemas renales, que se dan con más probabilidad con la toma concomitante



**Tabla 4**

**Niveles de 25-OHD, estado, manifestación y tratamientos correctores**<sup>16,23,25,26,57,58</sup>

ESTADO	25OHD	MANIFESTACIÓN	TRATAMIENTO EMPÍRICO*
DÉFICIT	< 25 nmol/L (< 10 ng/mL)	Raquitismo Osteomalacia	Agudo: (8-12 semanas): 4.000 UI/d ó 300.000 UI oral 1-3 veces; (2-4 semanas): 50.000-60.000UI/ semana Mantenimiento: 800-2000 UI/d ó 10.000 UI/semana ó, 50.000 UI/2 semanas, 60.000 UI/mes ó 100.000 UI cada 4 meses
SUBÓPTIMO	25-50 nmol/L (10-20 ng/mL)	Asociado con riesgo de enfermedad ósea	Mantenimiento: 400 a 1.000 UI/día ó 10.000 UI/semana ó 60.000 UI/mes ó 100.000 UI cada 4 meses Embarazo: al menos 600 UI
ADECUADO/ SUBÓPTIMO(†)	50-75 nmol/L (20 -30 ng/mL)	Posible asociación con riesgo de enfermedades crónicas, inmunológicas...	Mantenimiento: 400 a 1.000 UI/día y/o advertencias de estilo de vida
ÓPTIMO	75 -110 nmol/L (30-96 ng/mL)		Mantenimiento estilo de vida
EXCESO	>240 nmol/L (>96 ng/mL)	Hipercalcemia, fallo renal	

25OHD: concentración plasmática de 25-hidroxicalciferol, UI: unidades internacionales, nmol: nanomoles, ng: nanogramos, mcg: microgramos, L: litro, mL: mililitros

(\*) Referido a dosis de colecalciferol, (†): adecuado según criterio de IOM<sup>23</sup>, subóptimo según criterio de Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada<sup>16</sup> y US Endocrine Society<sup>25</sup>.

de calcio<sup>51</sup>. La revisión de Hatchcock, que avala la confianza en la toma crónica de colecalciferol con dosis de hasta 10.000 UI/d<sup>60</sup>, se cita como referente sobre la seguridad del uso de dosis orales de vitamina D. IOM incrementó en 2010 el límite superior de toma hasta 4.000 UI/d<sup>23</sup>. La biodisponibilidad de la vitamina D para distintas formas farmacéuticas, sobre todo según su vehiculización, es un tema poco estudiado. Con tal limitación, un metanálisis reciente concluye que es preferible el uso de diluyentes oleosos<sup>61</sup>. No se ha encontrado ningún estudio de biodisponibilidad de colecalciferol para formas farmacéuticas que requieran medio acuoso, como granulados o comprimidos efervescentes, ni estudios comparativos de administración en distintos momentos del

día. En el ensayo clínico de la asociación de alendronato con 5.600 UI de colecalciferol, parcialmente abierto y con permisividad en la toma de suplementos extras de hasta 1.000 UI/d y de exposición solar, el 36% de mujeres postmenopáusicas superaron los niveles de 25OHD de 30 ng/mL, partiendo de una media de 22 ng/mL<sup>32</sup>. La biodisponibilidad del colecalciferol de esta asociación se publicó comparándola con la monovitamina, tomada también en ayunas<sup>62</sup>. La vitamina D es una sustancia liposoluble que requiere de la secreción biliar para su absorción<sup>57</sup> y, con tal premisa, se realizó un estudio que describió solución de fracasos terapéuticos de la vitamina D con el simple cambio de la hora de suministro, haciéndola coincidir con la comida principal<sup>63</sup>.

**Tabla 5**  
**Datos epidemiológicos españoles de niveles séricos de vitamina D (25OHD) en adultos**

Ref.	Lugar	Población				25OHD± DS(ng/mL)	%OHD < 10ng/mL	%OHD < 20ng/mL	%OHD < 30ng/mL	Otras consideraciones
		n	Edad	Sexo	Características					
81	Madrid, 2009	116	26,6±3,3	M,H	Jóvenes (22-41 años), MIR, junio/julio	24,6±6,9		27,6	83,6	
83	Barcelona, 2004	94	33,4±7,8	M	Mujeres 15-50 años, febrero/marzo	14,0 (IC95 12,5-15,5)	37,2	85,1		100% ingesta vitamina D< 1400 UI/semana. Niveles menores si piel oscura
82	Gran Canaria, 2008	98	22,2±3,3	M,H	Estudiantes medicina, mayo				61,2	Insuficiencia: H y consumo de suplementos
76	Galicia, 1995	27	>70	H	Ambulantes, diciembre a marzo	12			52	Países mediterráneos con niveles más bajos
		29		M		8,4			85	
71	Madrid/ Guadalupe/ A Coruña, 2002/2003	53	72±1,6	M	Edad avanzada, verano	16,1±8,4	28	79		diferencias significativas invierno/verano
		50			Edad avanzada, invierno	12,0±7,0	54	81		
85	Murcia, 2009	118	79,8±5,6	M,H	Ancianos en consulta geriátrica (diciembre/enero)	18,6±10,2	18,6		93,2	Más prevalente la insuficiencia en varones
78	Oviedo, 2003	268	68±9	M,H	Participantes estudio EVOS, anual. Verano vs invierno	19,4±10,3 vs 13,7 ±6,8	12-25 vs 27-40			67% OHD < 18 ng/mL. Relación con hiperparatiroidismo. Sin diferencias verano/invierno en mayores de 75 años
79	Cataluña, 2008	324	83±7	M,H	Ingreso anual por fractura de cadera	22				OHD< 25 ng/mL: 67%, relación con exposición solar, nutrición y discapacidad

**Tabla 5 (continuación)**

Ref.	Lugar	Población				25OHD± DS(ng/mL)	%OHD < 10	%OHD < 20	%OHD < 30	Otras consideraciones
		n	Edad	Sexo	Características					
84	Valladolid, 2008	197	75±5		ambulantes	14,8± 8	31	79		
		146	83±7	M,H	institucionalizados	13,2 ± 6,8	32	91		
		111	83±7		hospitalizados	10,8 ± 5,6	52	92		
80	Sevilla, 2007	68	Media 81		ambulantes, ingreso por fractura de cadera, noviembre/diciembre	10±8,4	60,3	91,2		
		74	Media 80	M,H	ambulantes controles, no-viembre/diciembre	22,7±13,9	9,5			
77	Barcelona, 2003	263	72±5,4	M,H	ambulantes > 64 años, enero/abril	17±7,5	16,7		87% con < 25 ng/mL	
86	Granada, 2002	77	42±13	M,H	Riesgo osteoporosis (asma con corticoides)	19±14,6			44,2% con OHD < 15 ng/mL	
		61	36±11		Riesgo osteoporosis (EII sin corticoides)	14±6			70,7% con OHD < 15 ng/mL	
		161	61±7	M	Riesgo osteoporosis (postmenopausia)	18,8±8,4			39,1% con OHD < 15 ng/mL	
87	Guadalajara, 2010	70	48±14,3	M,H	Obesidad mórbida	16,6±8,1		80		
		68	45,2±10,2		Control sin obesidad	21,9±7,3		41,2		

Ref.: referencia, MIR: médico interno residente, DS: desviación estándar, M: mujeres, H: hombres, 25OHD: concentración sérica calcitriol; EII: enfermedad inflamatoria intestinal

Se reconocía el cumplimiento terapéutico como condicionante de la eficacia de los suplementos en prevención ósea<sup>2,27</sup>. En España las dosis divididas se relacionaban con mayor adherencia<sup>64</sup>.

La información epidemiológica española de ingesta de calcio y vitamina D<sup>65-75</sup> se recoge en las figuras 1 y 2 comparadas con las correspondientes IDR nacionales consensuadas desde 2010<sup>20</sup>. Los datos del estatus poblacional respecto a la vitamina D<sup>76-87</sup> se exponen en la tabla 5.

En una amplia cohorte española de mujeres no fue posible establecer el umbral de riesgo de fractura dependiendo de la ingesta de calcio<sup>88</sup>. La información en población española comparada con la de otros países europeos destacó en general por el bajo aporte dietético de vitamina D<sup>65,74</sup> y los bajos niveles vitamínicos<sup>71,76</sup>, con diferencias estacionales estadísticamente significativas<sup>71,78</sup>.

Existieron referencias de baja intención de prescripción de suplementos de calcio y vitamina D, y bajo cumplimiento, en torno al 50%<sup>10,89</sup>. La asociación de colecalciferol con calcio pareció el procedimiento de elección para aportar suplementos en tratamiento de patologías óseas<sup>3,68,90</sup>. Los facultativos consideraron las deficiencias dietéticas de ambos como equiparables o incluso superior para calcio<sup>90</sup>. En una muestra de mujeres de Asturias no se detectó el uso de colecalciferol monofármaco<sup>68</sup>. Datos de Cataluña indicaron que las personas mayores institucionalizadas recibían menos suplementos que las no institucionalizadas, incrementándose en varones y disminuyendo mucho en mujeres<sup>91</sup>. En España la administración de suplementos de vitamina D a mujeres cumplidoras, con dosis de 800-1000 UI/día (o 5.600 UI/semana) consiguió que el 79,5% alcanzaran niveles de 25OHD superiores a 20 ng/mL, y el 27,5% niveles superiores a 30ng/mL<sup>92</sup>.

## DISCUSIÓN

No hemos encontrado ninguna publicación española previa relativa a suplementos de calcio y vitamina D con vocación de análisis científico crítico y enfoque práctico, lo que justifica plenamente la pertinencia de esta revisión, especialmente tras contrastar las diferencias entre los datos epidemiológicos, la percepción de los profesionales y los debates actuales. No se ha pretendido analizar exhaustivamente las pruebas de los beneficios clínicos, ya que la información clínica disponible muestra cierta turbidez y suele criticarse por deficiencias de ejecución, análisis y/o control de factores de confusión de los estudios realizados, reclamándose la realización de estudios experimentales debidamente controlados en personas con carencias, fundamentales para extraer conclusiones acerca de su eficacia<sup>93,94</sup>. Esto sería aplicable también a la indicación del uso ineludible de suplementos como condición y garantía de eficacia de los medicamentos para tratar la osteoporosis ya que, de hecho, tal condición se aplicó como estándar cuando en los ensayos clínicos iniciales se comprobaron bajas ingestas de calcio y vitamina D generalizadas en las poblaciones de estudio<sup>2,18</sup>. Además, la frecuente asociación terapéutica del calcio y vitamina D dificulta la diferenciación de sus beneficios<sup>12,19</sup>. En consecuencia, en esta revisión se adoptó la premisa de que la bondad terapéutica de los suplementos se basa en su capacidad para compensar carencias nutricionales y/o ambientales, facilitando componentes indispensables para la consecución de un equilibrio orgánico, lo que coincide con la indicación principal de sus fichas técnicas. El rigor científico exige, no obstante, realizar la debida comprobación experimental de las intervenciones correctoras con suplementos y evitar las peligrosas extrapolaciones automáticas derivadas de la verificación de problemas clínicos asociados a situaciones de insuficiencias nutricionales.

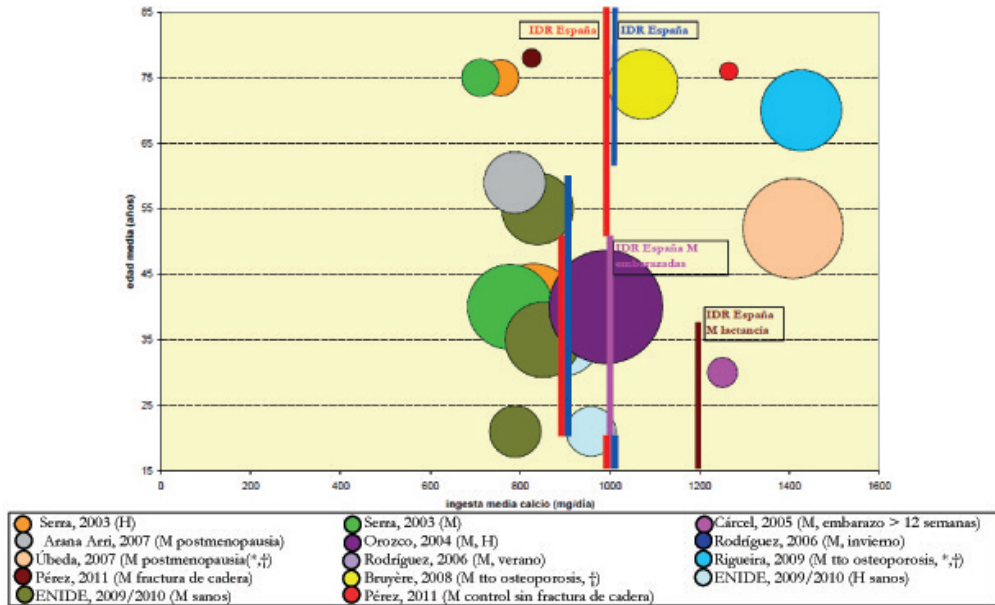
A la vista de la oferta comercial, destaca la profusión de productos farmacéuticos combinados frente a la escasez de monofármacos, sobre todo de aquellos necesarios para la administración flexible de colecalciferol, a pesar de que la carencia de vitamina D parece la más preocupante a nivel nacional e internacional. Los datos epidemiológicos españoles indican que frente a la impresión de los clínicos<sup>10,90</sup>, el grado de adecuación de la ingesta respecto a las referencias nutricionales españolas es alto para el calcio<sup>75</sup> (figura 1) y bajo para la vitamina D<sup>75</sup> (figura 2), con varias pruebas de altos porcentajes de deficiencia/insuficiencia vitamínica en diversos grupos de población (tabla 5).

La formulación ideal para un suplemento de calcio parece ser la que permita su administración flexible según las necesidades individuales y en pequeñas dosis, para maximizar la fracción de absorción minimizando los efectos adversos dosis-dependientes. Se debería tomar con comidas a lo largo del día, tal vez preferentemente con la cena, lo que concuerda con las condiciones naturales de ingesta dietética. La vitamina D para administración oral posiblemente tendría que vehiculizarse en un medio oleoso y administrarse con comidas aunque, a diferencia del calcio, se han comparado variados esquemas posológicos de dosis acumuladas, concebidos como emulación de la síntesis cutánea con variaciones de exposición solar estacional en latitudes altas. Los suplementos más antiguos, usados tradicionalmente en pediatría, parecen posibilitar en cierta medida estas condiciones de administración, pero la oferta comercial más reciente ha promocionado los suplementos combinados que simplifican el aporte de calcio aumentando y acumulando sus dosis<sup>3</sup>. Esta tendencia ha supuesto una modificación sustancial en las condiciones naturales de la ingesta de calcio y la supeditación de la toma de colecalciferol a sus asociados en indicación, dosis y problemas de cumplimiento, sin que se haya evaluado paralelamente la repercusión sobre su efectividad. El

evidente desinterés en la comercialización de suplementos adecuados de vitaminas D naturales, a pesar de su creciente interés sanitario, permite alimentar las suspicacias sobre las consecuencias de la hipovitaminosis, tal y como se ha manifestado en las críticas hacia IOM por su rebaja en los niveles de suficiencia vitamínicos<sup>95</sup>. Resulta obvio, de hecho, el conflicto de intereses que supone para la industria farmacéutica plenamente volcada en el desarrollo de fármacos inmunomoduladores, anticancerígenos y tratamientos de enfermedades crónicas.

Desde una perspectiva clínica, el primer escollo que encontramos en España para valorar la pertinencia de uso de un suplemento de calcio es que no existen propuestas debidamente refrendadas o discutidas del umbral de suficiencia indicativo de su necesidad, ni procedimientos para cuantificar la ingesta teniendo en cuenta los hábitos alimenticios actuales (alimentos enriquecidos con calcio). La valoración de la dosis necesaria de suplementos de calcio debería ser suficientemente precisa, ya que con dosificación estandarizada se alcanzan valores de ingesta posiblemente excesivos<sup>68</sup> y, por tanto, con riesgo de incremento de efectos adversos dosis-dependientes y de incumplimiento terapéutico<sup>64,89</sup>, que también afectaría a la ingesta de vitamina D, tan frecuentemente asociada<sup>3,68,90</sup>. Tomar como umbral de necesidad individual de calcio el valor de IDR o RDA parece erróneo, ya que conceptualmente éstos son referentes poblacionales que señalan un valor de ingesta óptimo, no mínimo<sup>33</sup>. En cambio, sí parece sensato calcular la dosis compensatoria por diferencia entre el referente nutricional más específico aplicable a cada población y la ingesta real. La diversidad de valores de IDR o RDA, no obstante, denota falta de pruebas científicas y/o acuerdo en la metodología para su estudio y establecimiento<sup>38</sup> lo que unido a la variedad de factores personales y ambientales que influyen en el aprovechamiento del calcio<sup>37,38</sup>, añade razones para ser precavidos en la utilización de tales

**Figura 1**  
**Ingesta de calcio en adultos de España**

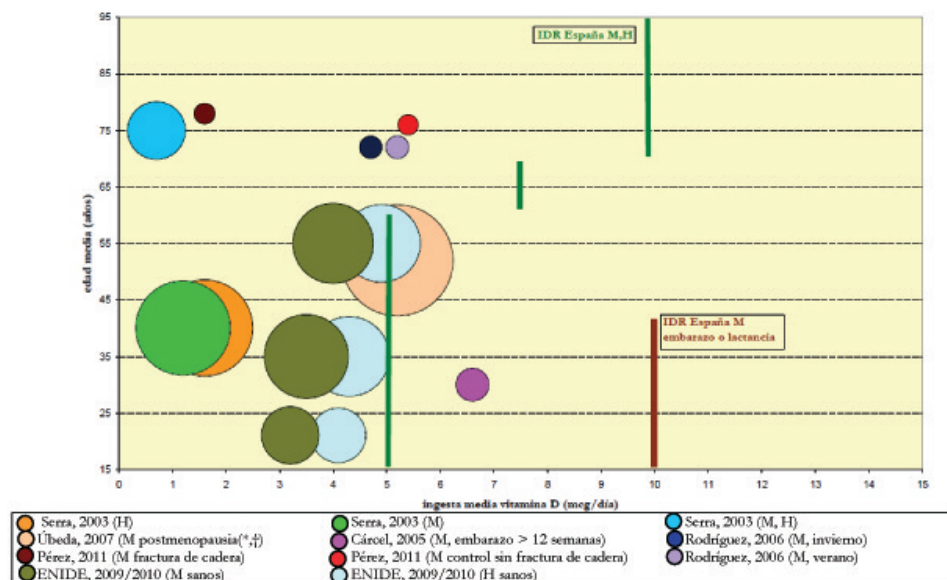


M: mujeres, H: hombres, IDR española según referencia 20, (\*): específica que se tiene en cuenta calcio en alimentos fortificados, (†): específica que se contabiliza calcio de suplementos

referentes poblacionales como indicadores indiscutibles del estado nutricional individual. Respecto a la posología más adecuada, parece existir un conflicto entre lo ideal de las condiciones para mejor uso según consideraciones teóricas frente a los productos y las pruebas científicas disponibles. Los estudios de Chapuy, con dosis alta y única, se suelen citar porque son los que han demostrado beneficios más evidentes en prevención de fracturas<sup>31</sup> y además parece que han sido determinantes para que los metanálisis realizados posteriormente, como el de Tang, alcancen significación<sup>28,96</sup>. Dado que tales estudios se han realizado en población muy específica y poco o nada representativa de la población adulta española, y que los resultados de los metanálisis no derivan de una comparación adecuada directa con otras pautas de administración teóricamente más fisiológicas y

aceptables, parece conflictivo la conversión en dogma de tales resultados en nuestro entorno, de acuerdo con las consideraciones asumidas por la OMS<sup>17</sup>. El etiquetado de población española con carencias de calcio realizada por una extrapolación sin crítica de los estudios mencionados, o por uso de referencias no aplicables y superiores a los específicos de nuestra población (RDA de algún organismo norteamericano<sup>23,72</sup> o la inespecífica de la OMS<sup>69</sup>), conduce inevitablemente a una magnificación de la situación carencial y a la indicación superflua de toma de suplementos. Respecto a las fuentes de calcio, sorprende el olvido del fosfato cálcico, ya que es la sal utilizada en los estudios de Chapuy, mientras que recomendaciones y fichas técnicas españolas hacen referencia a la sal citrato, no comercializada en nuestro país, sal que sí se comercializa en otros países (en comprimidos o tabletas, por

**Figura 2**  
**Ingesta de vitamina D en adultos de España**



M: mujeres, H: hombres, mcg: microgramos, 1mcg vitamina D: 40 Unidades Internacionales, IDR española según referencia 20

(\*): especifica que se contabilizan diferenciadamente alimentos enriquecidos, (†): especifica que se contabiliza vitamina D de suplemento.

su hidrosolubilidad), como producto químico obtenido por un proceso de síntesis controlado y patentado<sup>97</sup>, lo que no puede equipararse en rigor con ninguna forma farmacéutica española. Con la información disponible, en términos de efectividad es irrelevante resaltar diferencias según el tipo de sal por carencia de pruebas clínicas irrefutables y deberían considerarse como equivalentes siempre y cuando se administre la misma cantidad de ión calcio y se tomen conforme a las recomendaciones (con comidas)<sup>2</sup>. Para minimizar errores y posibilitar la comparación con las referencias nutricionales, debería hacerse referencia siempre al contenido de los suplementos como “ión calcio”. La disponibilidad de distintas formas farmacéuticas, algunas facilitadoras de la ingesta de las sales (generalmente

hidrosolubles), como comprimidos de disolución bucal o efervescentes, en general con ácido cítrico más ácido málico o láctico como excipientes, permite individualizar las preferencias, lo que no supone necesariamente una mejora de biodisponibilidad, porque paralelamente se administran con frecuencia dosis altas, con subsiguiente disminución en la fracción absorbida, y se puede comprometer la cantidad de calcio realmente ingerida en formas para dispersión acuosa si la disolución no se realiza de forma completa, por instrucciones insuficientemente precisas o por incumplimiento de las que sí lo son. Actualmente se considera muy dudoso que alcanzar una absorción de calcio más rápida y amplia que la conseguida con el calcio dietético, cuya biodisponibilidad desde un entorno alimenticio ade-

cuado tiene un interés indiscutible<sup>38</sup>, resulte ventajosa en términos de salud global, por la posibilidad del alcance periódico de picos bruscos de calcemias excesivas, que promuevan la calcificación de tejidos blandos sobre el depósito óseo, lo que se especula como causa de aumento del riesgo cardiovascular<sup>7,99</sup>. Entre las precauciones ausentes en las fichas técnicas determinantes de una apropiada suplementación de calcio, habría que recordar la consideración del aporte de sodio, especialmente de algunos efervescentes<sup>100</sup>, que puede ser relevante por su interacción metabólica negativa con el calcio<sup>38</sup>.

Para la vitamina D, la existencia de propuestas de categorización de las situaciones del individuo, apasionadamente discutidas<sup>95</sup>, y de procedimientos objetivos para valorar la biodisponibilidad con independencia de la fuente de procedencia (determinación plasmática), facilita la toma de las decisiones individuales y poblacionales, aunque existen muchas cuestiones pendientes de resolver. La prudencia hace recomendable acotar las situaciones que requieren determinación de niveles plasmáticos para no caer en el ensañamiento analítico, que encarecería un tratamiento corrector cuyo principal atractivo es su seguridad, sencillez y bajo costo<sup>101</sup>. De hecho, existen sectores de población con claro riesgo de hipovitaminosis (personas de piel oscura desplazadas a latitudes menos soleadas, residentes en zonas contaminadas, obesos, ancianos y personas institucionalizadas<sup>8,83</sup>) y por tanto candidatos a uso de suplementos. El incremento sustancial de las dosis recomendadas, o bien la aplicación de la tabla 4 con los productos farmacéuticos españoles disponibles, obligaría a una carga burocrática extra para emitir recetas o para tramitar el colecalciferol como medicamento extranjero que puede resultar disuasoria a clínicos y usuarios. A pesar de su atractivo para asegurar cumplimiento y comodidad de administración, las dosis acumuladas sólo deberían planificarse previa comprobación de la

comprensión de las instrucciones de uso por parte de los usuarios, porque el riesgo de errores con intoxicación también es evidente<sup>102</sup>.

Con la revisión realizada parece que las dudas razonables que se vislumbran sobre la efectividad de las presentaciones y uso de suplementos de colecalciferol en España pueden tener más explicaciones que la simple insuficiencia en dosis<sup>92</sup>, no pudiendo descartarse la elección inadecuada de suplemento, su formulación con una vehiculización inapropiada o la administración en condiciones que no garanticen la absorción óptima (por ejemplo, en ayunas, como obliga la asociación con alendronato). Dada la tendencia española al uso del calcio<sup>168</sup>, procedería aclarar adecuadamente su beneficio/riesgo frente al colecalciferol, a la vista de las desventajas comparativas de otros metabolitos de vitamina D<sup>51</sup>.

Así pues, el etiquetado de carencias de calcio en población española debería ser más riguroso y tratarse, en general, con dosis de suplementos inferiores a las utilizadas actualmente, mientras que parece frecuente la necesidad de un mínimo de 800 UI de colecalciferol, para lo cual existen opciones de tratamiento muy restringidas, desconocidas u olvidadas. La normalización de niveles de vitamina D (que no es equivalente a la administración conjunta con calcio<sup>21</sup>), minimizaría de hecho la magnitud de dosis suplementarias de éste<sup>39</sup>. Los datos de prevalencia de hipovitaminosis D en España, su carencia dietética y el posible fracaso terapéutico, parecen suficientemente preocupantes como para requerir seriamente su confirmación y planteamiento como problema de salud pública<sup>9</sup>. La opción más "natural" de corrección (la exposición solar suberitematosa durante tiempo suficiente) no es considerada prudente por oncólogos y dermatólogos españoles<sup>11</sup>. El enriquecimiento alimentario, con capacidad de modificar niveles plasmáticos, puede explicar las diferencias de estatus vitamínico a



favor de los países septentrionales frente a los mediterráneos<sup>8,71,76</sup> y podría ser una buena alternativa, aunque requeriría de la concienciación y colaboración poblacional y, sobre todo, institucional.

En conclusión, la formulación de los suplementos de calcio y vitamina D disponibles en España deberían rediseñarse y adaptarse a la realidad nutricional y a las recomendaciones actuales respecto a eficacia y seguridad. Su información con orientación clínica debería revisarse y actualizarse convenientemente. Por razones de salud pública y de economía sanitaria, tendría que aclararse la definición y situación de hipovitaminosis D en España, para planificar una estrategia de optimización a nivel global.

## BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad [Internet]. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya (AATRM); 2010 [citado 20 de enero de 2011]. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02. Disponible en: [http://www.gencat.cat/salut/depasan/units/aatrm/pdf/gpc\\_osteoporosi\\_aatrm2010\\_vcompleta.pdf](http://www.gencat.cat/salut/depasan/units/aatrm/pdf/gpc_osteoporosi_aatrm2010_vcompleta.pdf)
- Recker JJ, Cannata Andía JB, del Pino Montes J, Díaz Curiel M, Nogués i Solan X, Valdés Llorca C y col. Papel del calcio y la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteopos Metab Miner* [Internet]. 2010 [citado 15 de febrero de 2011];2:61-72. Disponible en: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomeneral.com/pdf/articulos/12010020100610072.pdf>
- Rigueira García A. Evolución en la autorización y prescripción de los suplementos de calcio con o sin colecalciferol. Su adecuación en dosis, forma farmacéutica a las recomendaciones científicas. FAP [Internet]. 2010 [citado 21 de febrero de 2011];8 (Especial Congreso):16-17. Disponible en: [http://www.inicionet.es/posters/ficheros/posters/poster\\_51.pdf](http://www.inicionet.es/posters/ficheros/posters/poster_51.pdf)
- Instituto de Información Sanitaria. Estadísticas comentadas: La Atención a la Fractura de Cadera en los hospitales del SNS [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010 [citado 14 de marzo de 2011]. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Estadisticas\\_comentadas\\_01.pdf](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Estadisticas_comentadas_01.pdf)
- Parfitt AM. Vitamin D "resistance" and bioavailability of calciferol tablets. *Br Med J*. 1977; 2:122-3.
- Shangraw RF. Factors To Consider in the Selection of a Calcium Supplement. *Public Health Rep*.1989;104 (Suppl):46-50.
- Reid IR, Bolland MJ, Avenell A, Grey A. Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporos Int*. 2011; 22(6):1649-1658.
- Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2010;121(1-2): 297-300.
- Holick MF. The Vitamin D Deficiency Pandemic: a Forgotten Hormone Important for Health. *Public Health Reviews*[Internet]. 2010 [citado el 22 de abril de 2012];32:267-283. Disponible en: <http://www.publichealthreviews.eu/show/f/35>
- Sebastián J, Gea Velázquez MT. Realidad de la prescripción y grado de cumplimiento de los suplementos de calcio + vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis en la Atención Primaria de Andalucía. Estudio SOL-D8. SEMERGEN [Internet]. 2008 [citada 31 de enero de 2011];34(2):52-58. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pid=nt\\_articulo=13115945&pid=nt\\_usuario=0&pid=nt\\_contacto=&pid=nt\\_revista=40&ty=74&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=40v34n02a13115945pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pid=nt_articulo=13115945&pid=nt_usuario=0&pid=nt_contacto=&pid=nt_revista=40&ty=74&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=40v34n02a13115945pdf001.pdf)
- Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romani de Gabriel J y Nagore E. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(8):572-588.
- Peterlik M, Boonen S, Cross HS, Lamberg-Allard C. Vitamin D and Calcium Insufficiency Related Chronic Diseases: an Emerging World-Wide Public Health Problem *Int. J. Environ. Res. Public Health* [Internet]. 2009 [citado el 21 de Julio de 2011]; 6(10): 2585-2607. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2790094/?tool=pubmed>
- Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos (CIMA)[base de datos en Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios; [citado el 14 de marzo de 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>

14. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010 [citado el 15 de diciembre de 2011]. Disponible en: [http://www.nof.org/sites/default/files/pdfs/NOF\\_ClinicianGuide2009\\_v7.pdf](http://www.nof.org/sites/default/files/pdfs/NOF_ClinicianGuide2009_v7.pdf)
15. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S et al. Canada 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CAMJ*. 2010;182(17):1864-73.
16. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ*. 2010;182(12):E610-8.
17. Consulta Mixta OMS/FAO de Expertos en Régimen Alimentario, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas: informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes técnicos; 2003 [citado 14 de julio de 2011]. 152 p. Report N°: 916. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_916\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916_spa.pdf)
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008 [citado 15 de diciembre de 2011]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11746/47176/47176.pdf>
19. Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J et al. Vitamin D and Calcium: Systematic Review of Health Outcomes. Evidence Report/Technology Assessment No. 183. (Prepared by Tufts Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055-I). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2009. AHRQ Publication No. 09-E015.
20. Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética. Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la Población Española, 2010. *Act Diet* [Internet]. 2010 [citado 30 de junio de 2011];14(4):196-197. Disponible en: [http://www.grep-aedn.es/documentos/Act\\_Diet.2010;14%284%29196-197.pdf](http://www.grep-aedn.es/documentos/Act_Diet.2010;14%284%29196-197.pdf)
21. The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(1):25-54.
22. Pérez Edo LI, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Guañabens Gaye N, Peris P et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin* [Internet]. 2011 [citado 19 de diciembre de 2011];7(6):357-379. Disponible en: [http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/consensos/Consenso\\_OP.pdf](http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/consensos/Consenso_OP.pdf)
23. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(1): 53-58.
24. Sanders KM, Nowson CA, Kotowicz MA, Briffa K, Devine A, Reid IR. Calcium and bone health: position statement for the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Osteoporosis Australia and the Endocrine Society of Australia. *MJA* [Internet]. 2009 [citado 20 de enero de 2010];190(6): 316-320. Disponible en: [http://www.mja.com.au/public/issues/190\\_06\\_160309/san10083\\_fm.html](http://www.mja.com.au/public/issues/190_06_160309/san10083_fm.html)
25. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7):1911-1930.
26. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* [Internet]. 2011 [consultado el 11 de mayo de 2011];3(1):53-64. Disponible en: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/articulo.php?ano=2011&volumen=3&numero=1&paginico=53&pagfin=64&idnumero=120110301>
27. Bischoff-Ferrari HA, M.D., Willett WC, Orav EJ, Ph.D., Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. *N Engl J Med*. 2012; 367(1):40-49.
28. 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. *The Lancet*. 2007;370(08): 657-666.
29. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. 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):827-838.

30. Bischoff-Ferrari A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692.
31. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*. 1992;327:1637-42.
32. Binkley N, Ringe JD, Reed JI, Ljunggren O, Holick MF, Minne HW et al. Alendronate/vitamin D3 70 mg/2800 IU with and without additional 2800 IU vitamin D3 for osteoporosis: Results from the 24-week extension of a 15-week randomized, controlled trial. *Bone*. 2009;44(4): 639-647.
33. Cuervo M, Corbalán M, Baladía E, Cabrerizo L, Formiguera X, Iglesias C et al. Comparativa de las Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) de los diferentes países de la Unión Europea, de Estados Unidos (EEUU) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). *Nutr Hosp*. [Internet]. 2009 [citado 6 de junio de 2011];24(4): 384-414. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v24n4/documento\\_especial2.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v24n4/documento_especial2.pdf)
34. Warensjö E, Byberg L, Melhus H, Gedeberg R, Mallmin H, Wolk A et al. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. *BMJ*. 2011; 342: d1473.
35. Mursu J, Robien K, Harnack LJ, Park K, Jacobs DR. Dietary Supplements and Mortality Rate in Older Women. The Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2011;171(18):1625-1633.
36. Nordin BEC. The effect of calcio supplementation on bone loss in 32 controlled trials in postmenopausal women. *Osteoporosis Int*. 2009;20(12):2135-2143.
37. Heaney RP, Dowell MS, Barger-Lux MJ. Absorption of Calcium as the Carbonate and Citrate Salts, with Some Observations on Method. *Osteoporosis Int*. 1999; 9(1):19-23.
38. Guéguen L, Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. *J of Am Coll Nutr* [Internet]. 2000 [citado 15 de enero de 2011]; 19(Supl 2):119S-136S. Disponible en: [http://www.jacn.org/content/19/suppl\\_2/119S.full](http://www.jacn.org/content/19/suppl_2/119S.full)
39. Steingrimsdóttir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship Between Serum Parathyroid Hormone Levels, Vitamin D Sufficiency, and Calcium Intake. *JAMA*. 2005;294:18:2336-2341.
40. Scopacasa F, Need AG, Horowitz M, Wishart JM, Morris HA, Nordin BEC. Effects of dose and timing of calcium supplementation on bone resorption in early menopausal women. *Horm Metab Res*. 2002;34(1):44-47.
41. Heaney RP, Dowell MS, Bierman J, Hale CA, Bendich A. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *J of Am Coll Nutr* [Internet]. 2001 [citado 27 de enero de 2011];20(3):239-246. Disponible en: <http://www.jacn.org/content/20/3/239.long>
42. Recker JJ. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med*. 1985;313(2):70-73.
43. Sanfeliu J, Gil VF, Orozco D, Giner V, Pertusa S, Reig B et al. Determinant Factors of Osteoporosis Patients' Reported Therapeutic Adherence to Calcium and/or Vitamin D Supplements. A Cross-Sectional, Observational Study of Postmenopausal Women. *Drugs Aging*. 2009;26(10):861-869.
44. Heaney RP. Calcium Supplementation and Incident Kidney Stone Risk: A Systematic Review. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2008 [citado 18 de abril de 2012];27(5):519-527. Disponible en: <http://www.jacn.org/content/27/5/519.long>
45. Fernández García M, Riancho Moral JA, Hernández Hernández JL. Síndrome calcio-alcálinos: actualización de un antiguo problema clínico. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2011 [citado 21 de diciembre de 2011]; 137(6):269-272. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0025-7753%2811%2900393-9.pdf>
46. Bolland MJ, Barber PA, Douthy RN, Mason B, Horne A, Ames et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336 :262-266.
47. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD et al Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3691.
48. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d2040.
49. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Sci & Res Clin Rheumatology*. 2009; 23(6): 789-795.
50. Barake M, Daher RT, Salti I, Cortas NK, Al-Shaar L, Habib RH et al. 25-Hydroxyvitamin D Assay Variations and Impact on Clinical Decision Making. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(3):835-843.

51. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD007470.
52. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willet WC. Benefit - Risk Assessment of Vitamin D Supplementation. *Osteoporos Int.* 2010; 21(7): 1121-1132.
53. Roth DE. Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials. *J Perinatol.* 2011;31(7):449-59.
54. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D et al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2010;303(18): 1815-22.
55. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of Daily, Weekly, and Monthly Vitamin D3 in Ethanol Dosing Protocols for Two Months in Elderly Hip Fracture Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(9): 3430-3435.
56. Chel V, Wijnhoven HAH, Smit JH, Ooms M, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int.* 2008;19(5):663-671.
57. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Derm Venereol* 2011; 91(2): 115-124.
58. Pearce S, Cheetam T. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ.* 2010; 340:b5664.
59. Black LJ, Seamans KM, Cashman KD, Kiely M. An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Vitamin D Food Fortification. *J Nutr.* 2012; 142(6):1102-1108.
60. Hatchcock J, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007 [citado 24 de enero de 2011]; 85(1):6-18. Disponible en: <http://www.ajcn.org/content/85/1/6.full>
61. Grossmann RE, Tangpricha V. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: A systematic review. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(8): 1055-1061.
62. Denker AE, Lazarus N, Porras A, Ramakrishnan R, Constanzer M, Boyd B, Scott BB et al. Bioavailability of Alendronate and Vitamin D3 in an Alendronate/Vitamin D3 Combination Tablet. *J Clin Pharmacol.* 2011 51(10):1439-48.
63. Mulligan G, Licata A. Taking Vitamin D With the Largest Meal Improves Absorption and Results in Higher Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D. *JBMR.* 2010; 25(4):928-930.
64. González D, García A. Cumplimiento terapéutico de los pacientes con osteoporosis tratados en Atención Primaria. *Aten Primaria.* 2008;40(10):531-2.
65. Roman Viñas B, Ribas Barba L, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A et al. Projected Prevalence of Inadequate Nutrient Intakes in Europe. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2011 [citado 15 de mayo de 2012];59(2-4):84-95. Disponible en: <http://content.karger.com/produktedb/produkte.asp?DOI=000332762&typ=pdf>
66. Orozco P, Zwart M, Garrofa E, Dominguez C. Predicción de la ingesta total de calcio a través del consumo de lácteos en la población adulta de España. *Estudio INDICAD 2001.* *Aten Primaria.* 2004;33(5):237-43.
67. Cárcel C, Quiles J, Rico B y Sanchis T. Adecuación de la ingesta nutricional de embarazadas de segundo y tercer trimestre. *Rev Esp Nutr Comun.* 2005;11(3):136-44.
68. Rigueira A, Zardain E, Sanchez L, López I. Suplementos y cía en osteoporosis: una actualidad incómoda [comunicación póster a congreso]. XVI Congreso SEFAP. 2011 [citado 10 de diciembre de 2011]. Bilbao. Disponible en: <http://sites.google.com/site/16bsefap/comunicaciones/comunicaciones-poster-del-xvi-congreso-sefap>
69. Bruyere O, De Cock C, Mottet C, Neuprez A, Malaise O, Reginster J-Y. Low dietary calcium in European postmenopausal osteoporotic women. *Public Health Nutrition.* 2009;12(1):111-114.
70. Arana Arri E, Gutiérrez Ibarluzea I, Ecenarro Mugaguren A, Asua Batarrita J. Prevalencia de ciertos hábitos determinantes de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas del País Vasco en 2003. *Rev Esp Salud Pública* [Internet]. 2007 [citado 24 de junio de 2012]; 81(6):647-656.
71. Rodríguez Sangrador C. Influencia de la exposición solar y la dieta en el estatus nutricional de vitamina D en mujeres adolescentes y de edad avanzada: estudio OPTIFORD-Unión Europea [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid;2006 [citado 27 de agosto de 2012]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/tesis/far/ucm-t29549.pdf>

72. Pérez Durillo FT, Torío Durantes J, Villarejo Villar AB, Sánchez Vico AB, Cueto Camarero MM, Pérez Durillo J. Estudio comparativo de la ingesta alimentaria y el estado nutricional en ancianas con y sin fractura de cadera. *Aten Primaria*. 2011;43(7):362-368
73. Úbeda N, Basagoiti B, Alonso Aperte E, Varela Moreiras G. Hábitos alimentarios, estado nutricional y estilos de vida en una población de mujeres menopáusicas españolas. *Nutr Hosp*.. 2007;22:313-21.
74. Milà R, Abellana R, Farran A. Valoración nutricional de los menús en cinco residencias geriátricas y su adecuación a las ingestas recomendadas para la población anciana. *Actividad Dietética*. 2009;13(02):51-58.
75. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Evaluación nutricional de la dieta española. II. Micronutrientes. Sobre datos de la encuesta nacional de ingesta dietética (ENIDE) [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2011 [citado 21 de septiembre de 2012]. Disponible en: [http://www.aesan.msc.es/AESAN/docs/docs/evaluacion\\_riesgos/estudios\\_evaluacion\\_nutricional/Valoracion\\_nutricional\\_ENIDE\\_micronutrientes.pdf](http://www.aesan.msc.es/AESAN/docs/docs/evaluacion_riesgos/estudios_evaluacion_nutricional/Valoracion_nutricional_ENIDE_micronutrientes.pdf)
76. van der Wielen R, Löwik M, van der Berg H, de Groot L, Haller J, Moreiras O et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *The Lancet*. 1995; 346(8969):207-210.
77. Vaqueiro M, Bare M, Anton E, Andreu E, Moya A, Sampere R et al. Hipovitaminosis D asociada a exposición solar insuficiente en la población mayor de 64 años. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(8):287-291.
78. Gómez Alonso C, Naves Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz López JB, Fernández Coto MT, Cannata Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: The importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney International*. 2003; 63, Supplement 85: S44-S48.
79. Larrosa M, Casado E, Gómez A, Moreno M, Berlanga E, Ramón J et al. Déficit de vitamina D en la fractura osteoporótica de cadera y factores asociados. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130(1): 6-9.
80. Bordas J, Perriñez R, Martínez C. Déficit de vitamina D y osteomalacia en ancianos no institucionalizados con fractura de cadera. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2007;42(2):83-87.
81. Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins S. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2009 [citado 27 de enero de 2011]; 56(4):164-169. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/12/12v56n04a13137433pdf001.pdf>
82. Groba MV, Mirallave A, González E, García S, González E, Saavedra P et al. Factores relacionados con insuficiencia de vitamina D en estudiantes de Medicina de Gran Canaria. *Rev Osteoporos Metab Miner*[Internet]. 2010 [citado 27 de enero de 2011];2(1):11-18. Disponible en: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/12010020200110018.pdf>
83. González M, Romagosa Pérez A, Zabaleta E, Gudina N, Pozo C, Moreno R et al. Deficiencia de vitamina D en mujeres en edad fértil. *Aten Primaria*. 2008;40(8): 393-399.
84. Niño Martín V, Pérez Castrillón JI. Niveles de vitamina D en población mayor de 65 años. *REEMO*. 2008; 17(1):1-4.
85. Castellote Varona FJ, Buttazzo M, López Azorín F, Ruiz-Espejo F. Niveles de vitamina D en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45(5):301-303.
86. Mezquita Raya P, Muñoz Torres M, López Rodríguez F, Martínez Martínez N, Conde Valero N, Ortego Centeno N y col. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D en poblaciones con riesgo de osteoporosis: un factor relevante en la integridad ósea. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(3):85-9.
87. Herranz Antolín S, García Martínez MC, Álvarez De Frutos V. Concentraciones deficientes de vitamina D en pacientes con obesidad mórbida. Estudio de caso-control. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57(6):256-261.
88. Tebé C, del Río LM, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, Di Gregorio S et al. Factores de riesgo de fracturas por fragilidad en una cohorte de mujeres españolas. *Gac Sanit*. 2011;25(6): 507-512.
89. Ferreras JM, Sarrat M, Aldea E, Abadía V, Blasco M. Evaluación de la adherencia a los suplementos de calcio o vitamina D. *Aten Primaria*. 2010;42(1):58-59.
90. Carbonell C, Díez A, Calaf J, Caloto MT, Nocea G y Lara N. Pauta de tratamiento inicial en pacientes con osteoporosis: uso de antirresortivos y suplementos farmacológicos (calcio y vitamina D) en la práctica clínica. *Reumatol Clin*. 2012;8(1):3-9.
91. Torralba M, Carbonell P, Riera C, López M, Prat A, Gilibert A. Utilización de los suplementos de calcio y vitamina d en la población mayor de 65 años ingresada en residencias geriátricas. *FAP*. 2010;8(Especial Congreso): 24.
92. Ivorra J, Valls E, Fernández Llanio Comella N, Chalmeta Verdejo I, Oliver Oliver MJ, Román Ivorra JA. Monitorización de los valores séricos de vitamina D en mujeres con osteoporosis posmenopáusicas tratadas con dosis habituales de vitamina D. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(5):199-201.

93. Lappe JM, Heaney RP. Why randomized controlled trials of calcium and vitamin D sometimes fail. *Dermato-Endocrinology* [Internet]. 2012[citado el 29 de junio de 2012]; 4(2): 95-100. Disponible en: <http://www.landesbioscience.com/journals/dermatoendocrinology/2012DE0173R.pdf>

94. Seeman E. Evidence that Calcium Supplements Reduce Fracture Risk Is Lacking. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 [citado 28 de enero de 2011]; 5 (Suppl 1): S3-S11. Disponible en: [http://cjasn.asnjournals.org/content/5/Supplement\\_1/S3.long](http://cjasn.asnjournals.org/content/5/Supplement_1/S3.long)

95. Maxmen A. The vitamin D-lemma. A vociferous debate about vitamin-D supplementation reveals the difficulty of distilling strong advice from weak evidence. *Nature*. 2011;475:23-5.

96. Freyschuss B, Ljunggren O, Saaf M, Mellstrom D, Avenell A. Calcium and vitamin D for prevention of osteoporotic fractures. *The Lancet*. 2007;370(9605): 2098-9.

97. Cole GM, inventor; California Fruit Growers Exchange, titular. Proceso for production of calcium citrate. United States Patent US2389766. Patented Nov. 27, 1945 [citado el 12 de marzo de 2010]. Disponible en: <http://www.freepatentsonline.com/2389766.pdf>

98. García E, Urdaneta M, Sádaba B, Landecho M, Luceña F, Azanza JR. Importancia del tipo de formulación de los preparados de calcio y vitamina D en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner*[Internet]. 2010 [citado 26 de junio de 2011];28(1):35-43. Disponible en: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/12010020200350043.pdf>

99. Daly RM, Ebeling PR. Is Excess Calcium Harmful to Health? *Nutrients* [Internet]. 2010 [citado 17 de abril de 2012]; 2(5): 505-522. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2072-6643/2/5/505>.

100. CADIME. Riesgo del uso de medicamentos desaconsejados en pacientes con dieta hiposódica: Presentaciones efervescentes. *Bol Ter Andal*[Internet]. 2011 [consultado el 20 de noviembre de 2011];27:7-8.Disponible en: [http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME\\_BTA2011\\_27\\_2.pdf](http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA2011_27_2.pdf)

101. Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Forouhi NG. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. *The Lancet*. 2012; 379(9811): 95-6.

102. Rodríguez R, Heras M, Fernández Reyes MJ, Sánchez R. Fracaso renal como consecuencia de una intoxicación por vitamina D en una anciana por incomprensión terapéutica. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45(4):242-3.