

Reanálisis GRADE de la Revisión Sistemática de Zhao et al sobre prevención de fracturas con suplementos de Vitamina D con o sin Calcio adicional.

Espinosa-González A, Bacaicoa-López A, Sánchez-Robles GA. Página web evalmed.es, 16-jun-2018. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/colaboraciones/reanalisis-grade-de-la-revision-sistemica-de-zhao-et-al-sobre-prevencion-de-fracturas-con-suplementos-de-vitamina-d-con-o-sin-calcio-adicional-alicia-espinosa-asuncion-bacaicoa-y-galo-sanchez>

Conflictos de intereses: Según el Formulario del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas para la declaración de potenciales conflictos de intereses, los autores declaran no tener conflictos de intereses económicos y no económicos. Las opiniones expresadas en este trabajo son responsabilidad de los autores, por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos en los que trabajan.

Abreviaturas: **25(OH)D:** 25-hidroxiVitamina D (cuyo nivel es el que se mide habitualmente en sangre); **AI** (Adequate Intake): Ingesta Adecuada; **Ca:** Calcio; **CDR:** Cantidad Dietética Recomendada por el IOM; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **DRI** (Dietary Reference Intake): Ingesta Alimentaria de Referencia; **EAR** (Estimated Average Requirement): Requerimiento Medio Estimado; **ECA:** estudio controlado aleatorizado; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **IMC:** índice de masa corporal; **IOM** (Institute of Medicine): Instituto de Medicina de Estados Unidos; **IQR:** rango intercuartílico entre los cuartiles 25 y 75; **ITT:** análisis por intención de tratar; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente más que con el control; **PP:** análisis por protocolo; **RR:** riesgo relativo; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **Vit D:** Vitamina D.

NOTA 1: Bajo el nombre de Vitamina D se incluyen 4 moléculas diferentes: Vit D2 (ergocalciferol); Vit D3 (colecalfiferol); 25-hidroxiVitamina D (calcidiol, calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, que es la que se mide en sangre); y 1,25-dihidroxiVitamina D (calcitriol o 1,25-dihidroxicolecalciferol).

NOTA 2: Todos los intervalos están calculados para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que se indique expresamente otro.

INTRODUCCIÓN

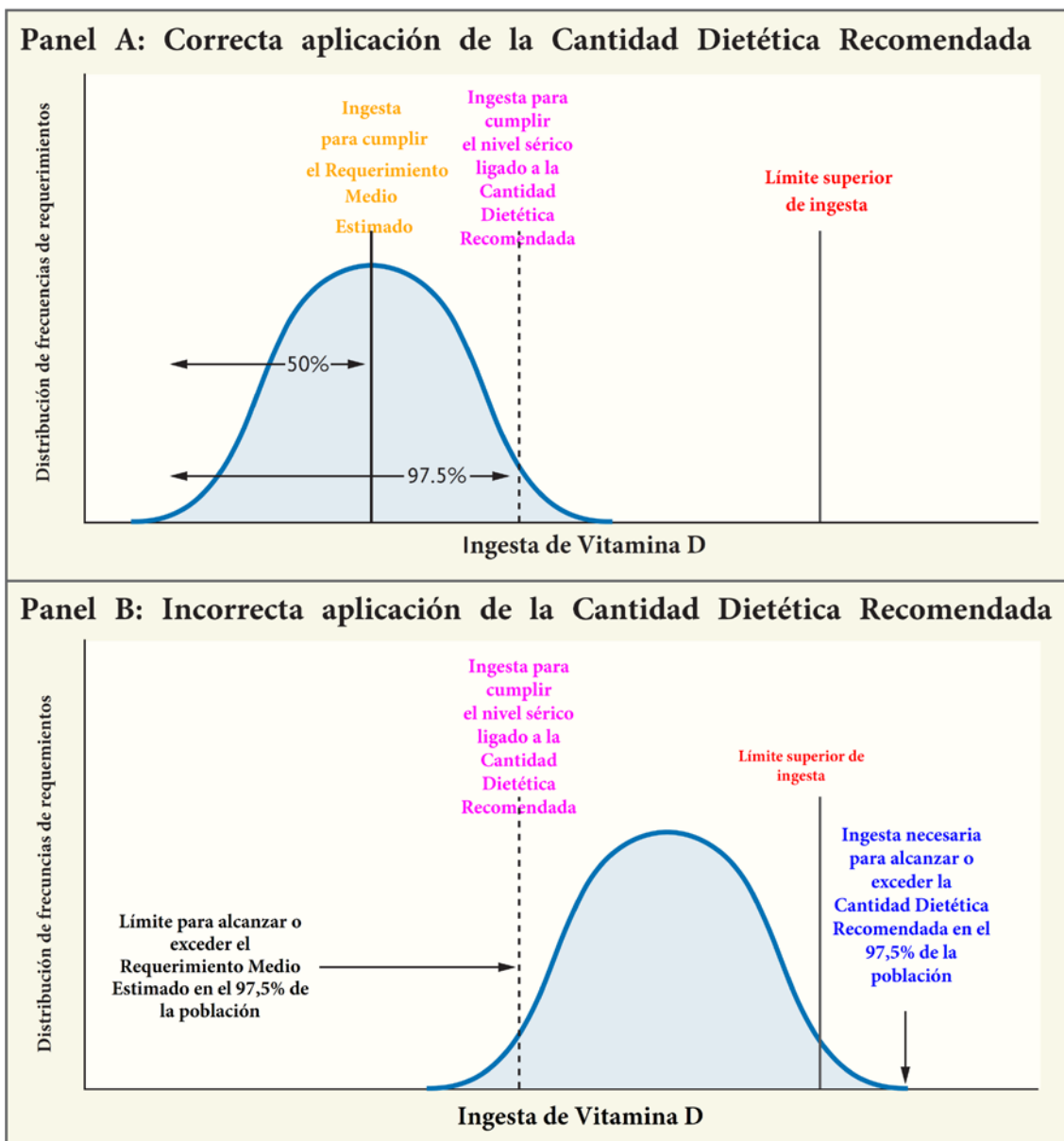
En 2011, Ross et al publicaron el informe 2011 del Instituto de Medicina de EEUU sobre las ingestas diarias de referencia de Calcio y Vitamina D, que actualizaba el previo de 1997. Tras una cuidadosa consideración de la evidencia, el Comité concluyó que la salud ósea era el único resultado que satisfacía los criterios (criterios externos) de uso como un “indicador” por el cual se establecía la causalidad, y la evidencia disponible sobre dosis-respuestas era suficiente apoyo para el desarrollo de la tabla de Ingestas Alimentarias de Referencia. Para el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, las caídas, el rendimiento físico, los trastornos autoinmunes y otros resultados de enfermedades crónicas extra-esqueléticas, la evidencia se consideró inconsistente, no concluyente en cuanto a la causalidad e insuficiente para desarrollar más tablas de Ingestas Alimentarias de Referencia.

Además, los niveles séricos de 25(OH)D (25-hidroxiVitamina D) se consideraron como el marcador más útil de exposición a la Vitamina D, porque incluye la síntesis endógena de la exposición solar, la ingesta dietética de alimentos, productos enriquecidos y/o suplementos y otros factores. Después de una revisión cuidadosa de la literatura disponible, el Comité concluyó que los niveles séricos de 25(OH)D de 16 ng/ml cubren los requisitos de aproximadamente la mitad de la distribución de la población normal sana, y los niveles de 20 ng/ml cubren los requisitos del 97,5% de esa distribución de población. Hay pocos datos disponibles para los niveles séricos 25(OH)D más altos, especialmente respecto a los efectos a largo plazo de concentraciones crónicamente altas. Y, por un uso racional del principio de precaución, consideraron prudente recomendar que los niveles séricos de 25(OH)D superiores a 50 ng/ml deberían plantear inquietudes entre los médicos por los posibles efectos adversos.

Un resumen sencillo y útil de sus recomendaciones sobre los valores nutricionales de referencia para “personas sanas normales” de América del Norte puede verse al final en la **tabla 1**, asumiendo una exposición solar mínima o nula como condición. Estos valores no se refieren a personas con enfermedades específicas (1).

Sin embargo, esta sobriedad parece alterada en los últimos años, porque cada vez es mayor la solicitud de pruebas de laboratorio para detectar los niveles de Vitamina D en sangre y, tras éstas, la prescripción de suplementos. ¿Es que hay una pandemia de déficit de Vitamina D?

Utilizando el mismo informe, Manson et al en 2016 contestan que no, y que su origen puede ser debido a una equivocada consideración de la Cantidad Diaria Recomendada (CDR). En efecto, la correcta interpretación de la CDR es la ingesta que cubre las necesidades del 97,5% de una distribución de personas normales sanas, sin cubrir las del 2,5%; es decir que el punto de corte que corresponde a 20 ng/ml de 25(OH)D en sangre deja por abajo el 97,5%, y por arriba el 2,5%. La incorrecta interpretación de la CDR consiste en fundar una nueva distribución de personas tratadas con suplementos, en la que el 97,5% supera el punto de corte; es decir que el punto de corte que corresponde a 20 ng/ml de 25(OH)D en sangre deja por abajo el 2,5%, y por arriba el 97,5%. Y para que esto se cumpla, la cola derecha de esta nueva distribución de personas tratadas, puede tocar y superar el nivel máximo de ingesta de Vitamina D (2).



En cuanto a la distribución de los niveles séricos de 25(OH)D, en 2008 Melamed et al publicaron un estudio transversal que analizaba la asociación entre los valores de los cuatro

cuartiles de todo el rango de 13.331 adultos representativos a nivel nacional de EEUU, con 20 años o más, a partir de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III), con la mortalidad por todas las causas y por cuatro causas específicas (cardiovascular, cáncer, infección, externas). Los niveles de 25(OH)D de los participantes se recolectaron desde 1988 hasta 1994, y la mortalidad por de los participantes fue seguida pasivamente hasta el año 2000.

Durante una mediana de 8,7 años de seguimiento, hubo 1806 muertes. En la mortalidad por todas las causas, tomando como referencia el cuartil 4º, de > 32,1 ng/ml, tras ajustar por todas las covariables¹ mediante un modelo multivariado, sólo se encontró una diferencia estadísticamente significativa al compararlo con el cuartil 1º, de < 17,8 ng/ml, con un RR 1,26 (1,08-1,46), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas al compararlo con el cuartil 3º, de 24,4-32,1 ng/ml, con un RR 0,93 (0,79-1,10), ni con el cuartil 2º, de 17,8-24,32 ng/ml, con un RR 1,06 (0,89-1,24).

En las mortalidades específicas por causa CV, por cáncer, por enfermedades infecciosas y por causas externas, tomando como referencia el cuartil el cuartil 4º, de > 32,1 ng/ml, tras ajustar por las covariables, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las tres causas específicas respecto a los otros tres cuartiles; a saber: cuartil 3º, de 24,4-32,1 ng/ml; cuartil 2º, de 17,8-24,3 ng/ml; y cuartil 1º, de < 17,8 ng/ml (3).

En relación con la salud ósea, en 2017 Zhao et al publicaron una revisión sistemática, que abordaba la prevención de fracturas asociadas a suplementos de diversas dosis de Vitamina D con o sin Calcio adicional (4), pero los autores, junto a sus cálculos de los riesgos relativos de cada variable, no calcularon los NNT por unidad de tiempo, que son necesarios para estimar la magnitud del efecto y su relevancia clínica. De igual manera, junto su estimación de los posibles riesgos de sesgos, según el test de Cochrane, no ofrecieron la validez de los resultados de los ensayos clínicos individuales, que es necesaria para estimar la validez de los resultados combinados mediante el metaanálisis. Por ello decidimos hacer un reanálisis, con la intención de revisar cada uno de los ensayos clínicos para graduar la validez de la evidencia mediante la metodología GRADE, y para extraer todos los primeros eventos de los resultados en salud susceptibles de ser combinados, a fin de practicar tantos metaanálisis como subgrupos por gravedad del resultado en salud, cuando la heterogeneidad clínica o estadística no lo impide.

El resultado de nuestro reanálisis es el que se expone a continuación.

RESULTADOS EN SALUD QUE IMPORTAN AL USUARIO INFORMADO Y AUTÓNOMO

Los resultados en salud que importan al usuario informado y autónomo, o a su representante, son los que mostramos al final en la **tabla 2**. El número ordinal de importancia que le otorgan los usuarios a cada resultado en salud es el grado de aversión al riesgo. En ausencia de pacientes informados para formar un panel, nosotros los hemos estimado en su ausencia.

A diferencia de otras de nuestras revisiones, no hemos incluido las fracturas vertebrales, por la dificultad de estimar la gravedad, pues en las investigaciones con Vitamina D no contemplan las fracturas morfométricas de Genant, con lo que no hubiéramos podido descontar las que son graves, moderadas o leves, siendo estas últimas las mayoritarias en la práctica, distorsionando por ello las conclusiones.

MATERIAL Y MÉTODOS

¹ Edad, sexo, raza, estación, hipertensión, antecedentes de enfermedad CV, diabetes, tabaquismo, LDL colesterol, colesterol total, uso de medicamentos para reducir el colesterol, categorías de tasas de filtración glomerular estimada, nivel de albúmina sérica, log de ratio albúmina/creatinina, log del nivel de proteína C reactiva, índice de masa corporal, nivel de actividad física, uso de suplementos de Vitamina D, y bajo nivel socioeconómico.

Zhao et al habían realizado su búsqueda en Cochrane Library, PubMed, y EMBASE CINAHL para identificar estudios relevantes publicados en revistas desde el inicio de sus respectivas indexaciones hasta el 24-dic-2016. Seleccionaron los estudios según los siguientes **criterios de inclusión**: 1) ensayos controlados aleatorizados (ECA) que comparan Calcio, Vit D o suplementos combinados de Calcio y Vit D frente a un grupo placebo o no tratamiento; 2) ensayos con adultos mayores de 50 años y que viven en sus comunidades; y 3) ensayos que proporcionan datos de fracturas. Los **criterios de exclusión** fueron: 1) ensayos aleatorizados sin un placebo o grupo de tratamiento; 2) ensayos sobre participantes con osteoporosis secundaria inducida por corticosteroides; 3) ensayos en los que la administración de suplementos de Calcio, Vit D o Calcio y Vit D se combina con otros tratamientos (por ejemplo, un fármaco contra la osteoporosis); 4) ensayos en los que se usan análogos de Vit D (por ejemplo, calcitriol) o Vit D hidroxilada; y 5) ensayos en los que se evalúa la ingesta dietética de Calcio o Vit D (por ejemplo, con la leche).

Dos de los investigadores examinaron los estudios obtenidos y resolvieron las discrepancias mediante discusión. Y como resultado obtuvieron 33 ensayos clínicos.

Nuestro diseño: Reanálisis GRADE de los ensayos clínicos obtenidos por Zhao et al que comparan una o más dosis de Vit D y/o Calcio frente a un placebo o no intervención, y que informan de uno o más de los resultados en salud contenidos en nuestra **tabla 2**; a saber: a) Muerte por todas las causas; b) Muerte asociadas a fracturas de cadera; c) Fractura de cadera; d) Fractura NO vertebral grave; e) Fractura NO vertebral moderada (Colles, costillas); f) Insuficiencia renal; g) Intoxicación aguda; h) Intoxicación crónica; i) Molestias gastrointestinales.

Nuestro análisis estadístico y síntesis de los resultados: Asumimos una significación estadística del 5% para todos los análisis. Calculamos el valor de p (dos colas) para las diferencias mediante el test t para variables cuantitativas (5), y para variables cualitativas dicotómicas mediante Chi cuadrado de Pearson (5), o el test exacto de Fisher (6), cuando no le es de aplicación el anterior.

Cuando proceda calcular las medidas del efecto de las variables cualitativas, utilizamos la calculadora de la Web evalmed.es de variables dicotómicas (5). Ésta obtiene el Riesgo Relativo (RR) por el método de Katz, la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) por el método de Newcombe, después de haber calculado los intervalos de confianza de cada incidencia por el método de Wilson, y el NNT como inverso de la RAR. Para combinar los resultados de dos o más estudios de cada una de las variables susceptible de ser metaanalizadas, utilizamos la herramienta Review Manager (RevMan5.3) de la Colaboración Cochrane (7). Mediante ésta calculamos su riesgo relativo (RR) combinado con inversos de las varianzas de cada estudio, asumiendo el modelo de efectos aleatorios (y también de efectos fijos, para análisis de sensibilidad), con cálculo de la I^2 para expresar el índice de heterogeneidad estadística entre los estudios. Todos los intervalos que informamos (entre paréntesis), los calculamos para una confianza del 95%. (IC 95%). Y, por si cada intervalo de confianza según el modelo de efectos aleatorios pudiera deberse por casualidad a una pequeña muestra de efectos que no captura toda la amplitud de los efectos, calculamos también su correspondiente intervalo de predicción, facilitando así la generalización de los resultados a la práctica clínica (8). El RR obtenido de cada variable se lo aplicamos la incidencia del grupo de control de la población representada en el metaanálisis para calcular la RAR y el NNT que le corresponden por año y por el número de años combinado de todos los ensayos.

Cuando una variable esté afectada por heterogeneidad clínica o muy alto índice de heterogeneidad estadística I^2 , no expresamos su resultado combinado mediante metaanálisis, sino que informamos separadamente los estudios con expresión de sus frecuencias, medias o medianas, con sus intervalos de confianza o rangos respectivamente. Una variable está afectada por heterogeneidad clínica cuando hay heterogeneidad en la definición, en la exhaustividad de

su medición o en la recogida de su incidencia (9). Una variable está afectada por una alta heterogeneidad estadística cuando la I^2 es mayor del 75% (10).

La validez de la evidencia del resultado combinado para cada variable la estimamos tomando en cuenta: 1) la validez de cada estudio individual para esa variable y el peso con el que participa; y 2) el valor obtenido del intervalo de predicción.

ESTUDIOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS

De todos los ensayos obtenidos por Zhao et al, para nuestro reanálisis eran elegibles los ensayos clínicos que comparan una o más dosis de Vitamina D con o sin una o más dosis de Calcio adicional, frente a un control que sea un placebo o no tratamiento, y que informan de los resultados en salud contenidos en la **tabla 2**.

Dieciséis estudios no cumplieron los criterios de inclusión.

Excluidos por no comparar dosis de Vitamina D, sino sólo Calcio

- Hansson T, Roos B. The effect of fluoride and calcium on spinal bone mineral content: a controlled, prospective (3 years) study. *Calcif Tissue Int.* 1987 Jun;40(6):315-7.
- Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1993 Feb 18;328(7):460-4. [Erratum in *N Engl J Med* 1993 Oct 21;329(17):1281.]
- Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res.* 1996 Dec;11(12):1961-6.
- Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, et al. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res.* 1998 Feb;13(2):168-74.
- Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1999 Jan 14;340(2):101-7.
- Ruml LA, Sakhaee K, Peterson R, Adams-Huet B, Pak CY. The effect of calcium citrate on bone density in the early and mid-postmenopausal period: a randomized placebo-controlled study. *Am J Ther.* 1999 Nov;6(6):303-11.
- Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3011-9.
- Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med.* 2006 Apr 24;166(8):869-75.
- Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med.* 2006 Sep;119(9):777-85.

Excluidos por no informar de los resultados de fracturas de cadera y/o fracturas no vertebrales

- Inkovaara J, Gothoni G, Halttula R, Heikinheimo R, Tokola O. Calcium, vitamin D and anabolic steroid in treatment of aged bones: double-blind placebo-controlled long-term clinical trial. *Age Ageing.* 1983 May;12(2):124-30.
- Punthakee Z, Bosch J, Dagenais G, Diaz R, on behalf of the TIDE Trial Investigators. Design, history and results of the Thiazolidinedione Intervention with vitamin D Evaluation (TIDE) randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2012 Jan;55(1):36-45.
- Aloia JF, Dhaliwal R, Shieh A, Mikhail M, Islam S, Yeh JK. Calcium and vitamin d supplementation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov;98(11):E1702-9.
- Massart A, Debelle FD, Racapé J, Gervy C, et al. Biochemical parameters after cholecalciferol repletion in hemodialysis: results From the VitaDial randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2014 Nov;64(5):696-705.
- Liu BX, Chen SP, Li YD, Wang J, et al. The Effect of the Modified Eighth Section of Eight-Section Brocade on Osteoporosis in Postmenopausal Women: A Prospective Randomized Trial. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jun;94(25):e991.

- Hin H, Tomson J, Newman C, Kurien R, et al. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care. *Osteoporos Int.* 2017 Mar;28(3):841-851.
- Xue Y, Hu Y, Wang O, Wang C, et al. Effects of Enhanced Exercise and Combined Vitamin D and Calcium Supplementation on Muscle Strength and Fracture Risk in Postmenopausal Chinese Women. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2017 Jun 20;39(3):345-351.

Cumplieron los criterios de inclusión 17 estudios (11-27), de todos los cuales, siguiendo el esquema PICO (population, intervention, comparison, outcomes), hemos resumido en las filas et alumnas de la **tabla 3** la denominación del ensayo clínico, la población de estudio, la intervención, la comparación y los eventos de los resultados en salud que importan a los usuarios, de los que se proporcionan datos.

Simultáneamente, hemos graduado la validez de la evidencia con el sistema GRADE (28), tal como mostramos en la **tabla 4**.

RESULTADOS DE LAS VARIABLES BUSCADAS

Agrupamos los ensayos clínicos según se hubiera administrado Vit D o Vit D más Calcio. Realizamos también posteriormente análisis de subgrupos según dosis de Vit D administrada, el nivel sérico basal de Vit D y la latitud.

Mortalidad por todas las causas en el grupo de Vit D con o sin Calcio frente al grupo de Placebo o No tratamiento (tabla 5):

Para las 24.169 personas con un promedio de 73,2 años, que constituyen los participantes de 10 ECA (11,13,16,17,21,22,24-27), con I^2 del 0% (heterogeneidad estadística baja), no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 2,26% por año de muertes por todas las causas en el grupo Vit D con o sin Calcio frente al 2,34% en el grupo de control; RR 0,96 (0,89-1,05); NNT 1157 (375 a -915) por año, equivalente a un NNT 348 (113 a -275) en 3,3 años.

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Alta-Moderada.

Fracturas de cadera en personas con al menos una fractura de cadera en el grupo de Vit D frente al grupo de Placebo o No tratamiento (tabla 6):

Para las 20.717 personas con un promedio de 77,9 años, que constituyen los participantes de 10 ECA (11,13-15,17,20-24,26), con I^2 del 0% (heterogeneidad estadística baja), no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 0,55% por año de personas con al menos 1 fractura de cadera en el grupo Vit D frente al 0,57% en el grupo de control; RR 0,98 (0,80-1,19); NNT 7075 (886 a -942) por año, equivalente a un NNT 2081 (260 a -277) en 3,4 años.

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Baja.

Fracturas de cadera en personas con al menos una fractura de cadera en el grupo de Vit D más Calcio frente al grupo de Placebo o No tratamiento (tabla 7):

Para las 17.625 personas con un promedio de 69,1 años, que constituyen los participantes de 7 ECA (12,15-18,22,23), con I^2 del 0%, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 0,32% por año de personas con al menos 1 fractura de cadera en el grupo Vit D más Calcio frente al 0,30% en el grupo de control; RR 1,08 (0,84-1,38); NNT -4212 (2106 a -887) por año, equivalente a un NNT -894 (447 a -188) en 4,7 años.

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Moderada.

Fracturas no vertebrales en personas con al menos una fractura no vertebral en el grupo de Vit D frente al grupo de Placebo o No tratamiento (tabla 8):

Para las 23.131 personas con un promedio de 75 años, que constituyen los participantes de 9 ECA (13,15,17,20,21,23-25,27), con I^2 del 0% (heterogeneidad estadística baja), no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 2,19% por año de personas con al menos 1 fractura no vertebral en el grupo de Vit D frente a un 2,19% en el grupo de control; RR 1,00 (0,91-1,09); RAR 0% (-0,2% a 0,2%) por año, equivalente a una RAR 0% (-0,67% a 0,67%) en 3,4 años, siendo sus respectivos NNT infinito.

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Moderada.

Fracturas no vertebrales en personas con al menos una fractura no vertebral en el grupo de Vit D más Calcio frente al grupo de Placebo o No tratamiento (tabla 9):

Para las 6.464 participantes con un promedio de 69,5 años, que constituyen los participantes de 6 ECA (12,15,17,19,22,23), con I^2 del 0% (heterogeneidad estadística baja), no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 2,48% por año de personas con al menos 1 fractura no vertebral en el grupo de Vit D más Calcio frente a un 2,79% en el grupo de control; RR 0,89 (0,76-1,05); NNT 326 (149 a -717) por año, equivalente a un NNT 103 (47 a -226) en 3.2 años.

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Moderada-Baja.

METAANÁLISIS DE SUBGRUPOS:

No se encuentra ninguna diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los tres metaanálisis de subgrupos de los que disponíamos de datos, como se resume a continuación. Los cálculos pueden verse en detalle en el **suplemento 3**.

A) POR SUBGRUPOS DE DOSIS DE VITAMINA D EN EL GRUPO DE INTERVENCIÓN

1º Subgrupos en fractura de Cadera

- 1) de 400 a 800 UI.** Ocho estudios (11,12,15-18,22,26), sin diferencia significat, RR 1,14 (0,93-1,39)
- 2) de 800 a 1200 UI.** Tres estudios (13,14,20), sin diferencia significativa, RR 1,04 (0,24-4,53)
- 3) > 1200 UI.** Dos estudios (21,23,24), sin diferencia significativa, RR 1,26 (0,64-2,47)

2º Subgrupos en fractura No Vertebral

- 1) de 400 a 800 UI.** Cinco estudios (12,15,17,19,22), sin diferencia significativa, RR 0,95 (0,59-1,55)
- 2) de 800 a 1200 UI.** Tres estudios (14,20,25), sin diferencia significativa, RR 1,08 (0,92-2,94)
- 3) > 1200 UI.** Cuatro estudios (21-23,27), sin diferencia significativa, RR 1,17 (0,99-1,38)

B) POR SUBGRUPOS DE NIVEL DE 25-HIDROXIVITAMINA D EN EL INICIO

1º Subgrupos en fractura de Cadera

- 1) de 10 a 16 ng/ml.** Tres estudios (11,14,17), sin diferencia significativa, RR 1,13 (0,86-1,49)
- 2) de 16 a 20 ng/ml.** Tres estudios (18,21,22), sin diferencia significativa, RR 1,19 (0,88-1,60)
- 3) de 20 a 30 ng/ml.** Cuatro estudios (12,20,24,26), sin diferencia significat, RR 0,12 (0,01-2253)

2º Subgrupos en fractura No Vertebral

- 1) de 10 a 16 ng/ml. Un estudio (17), sin diferencia significativa, RR 0,99 (0,83-1,17)
- 2) de 16 a 20 ng/ml. Tres estudios (21,22,25), sin diferencia significativa, 1,06 (0,87-1,29)
- 3) de 20 a 30 ng/ml. Cinco estudios (12,19,20,24,27), sin diferencia significat, RR 1,07 (0,95-1,22)

C) POR SUBGRUPOS DE LATITUD NORTE Y SUR

1º Subgrupos en fractura de Cadera

- 1) de 0º a 45º. Cinco estudios (12,18, 21,23,24), sin diferencia significativa, RR 1,01 (0,86-1,18)
- 2) de 45º a 90º. Nueve estudios (11, 13-17,20,22,26), sin diferencia significat, RR 1,01 (0,86-1,18)

2º Subgrupos en fractura No Vertebral

- 1) de 0º a 45º. Cinco estudios (12, 21-23,24,27), sin diferencia significativa, RR 1,11 (0,95-1,30)
- 2) de 45º a 90º. Ocho estudios (13-15,17,19,20,22,25), sin diferencia significat, RR 1,01 (0,86-1,18)

RESULTADOS DE EFECTOS ADVERSOS

Ningún efecto adverso grave relacionado con los suplementos fue informado por ninguno de los ensayos clínicos incluidos.

DISCUSIÓN

De todos los resultados en salud buscados, nuestro reanálisis ha encontrado datos de mortalidad por todas las causas, fracturas de cadera y fracturas no vertebrales.

En ninguna de los tres resultados en salud hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, lo cual es consistente con los similares resultados encontrados en la más reciente Revisión Sistemática del US Preventive Services Task Force (Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos) (29). Es de destacar que las recomendaciones de USPSTF se aplican solo a adultos que viven en la comunidad y asintomáticos que no tienen osteoporosis o deficiencia de Vitamina D o tienen un alto riesgo de fractura. Por lo tanto, para pacientes con mayor riesgo de osteoporosis, aquellos con deficiencia de Vitamina D, o ambos, sigue siendo razonable considerar la administración de suplementos de Vitamina D (800-1000 UI /día o más) (30).

Entre las limitaciones de un reanálisis como el nuestro hay que citar que nosotros no hemos obtenido los 17 estudios tras practicar nuestra propia revisión sistemática, sino que hemos asumido la eficacia del motor de búsqueda de Zhao et al, si bien estimamos que no habríamos tenido diferencias sustanciales con ellos, incluso excluyendo los dos ensayos clínicos con un seguimiento menor a 1 año.

La fortaleza de nuestro reanálisis es la graduación, mediante la metodología GRADE, de la validez de las evidencias de cada resultado en salud, y el cálculo de la magnitud (y precisión) del efecto hasta el NNT por año de cada una de las variables de resultados en salud de las que había datos. Está justificada nuestra inversión adicional de tiempo y recursos porque sin conocer la validez, la magnitud y la precisión, no puede estimarse la relevancia clínica, y por tanto es problemático y difícil hacer alguna recomendación, entre otras razones porque no puede situarse en una escala de prioridades.

Estos resultados no parecen justificar el screening de 25(OH)D en sangre en personas sanas que viven en la comunidad, independientes para las actividades de la vida diaria, capacitados para hacer ejercicio, con algún factor de riesgo de fracturas, con promedios de edad de 69 a 78 años.

El nivel sérico de 25(OH)D de 20 ng/ml corresponde aproximadamente a las necesidades del 97,5% de personas normales sanas mayores de 20 años. En las mortalidades específicas por causa CV, por cáncer, por enfermedades infecciosas y por causas externas, tomando como referencia el cuartil 4º, de > 32,1 ng/ml, tras ajustar por las covariables, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las tres causas específicas respecto a los otros tres cuartiles; a saber: cuartil 3º, de 24,4-32,1 ng/ml; cuartil 2º, de 17,8-24,3 ng/ml; y cuartil 1º, de < 17,8 ng/ml. La mortalidad por todas las causas sólo encuentra diferencia estadísticamente significativa entre el cuartil 4º, de 32,1 ng/ml frente al cuartil 1º, de <17,8 ng/ml, pero no frente al cuartil 3º, de 24,4-32,1 ng/ml; cuartil 2º, de 17,8-24,3 ng/ml.

Los valores de referencia de los laboratorios de análisis clínicos deben revisar los puntos de corte de la normalidad sobre los que informan las categorías de referencia: pues están informando como déficit moderado de 10 a 29 ng/ml, y como valores recomendados de 30 a 100 ng/ml, sin respaldar las razones.

CONCLUSIONES

Con una validez de evidencia Alta-Moderada, para personas con un promedio de 73,2 años de edad, que viven en la comunidad, independientes para las actividades de la vida diaria, capacitados para hacer ejercicio, con algún factor de riesgo de fracturas, los suplementos de los suplementos de Vitamina D con o sin Calcio adicional no reducen el porcentaje de **Muertes por todas las causas** en 3,3 años de seguimiento.

Con una validez de evidencia Baja, para personas con un promedio de 77,9 años de edad, que viven en la comunidad, independientes para las actividades de la vida diaria, capacitados para hacer ejercicio, con algún factor de riesgo de fracturas, los suplementos de Vitamina D no reducen el porcentaje de **Fracturas de Cadera** en 3,4 años de seguimiento.

Con una validez de evidencia Moderada, para personas con un promedio de 69,1 años de edad, que viven en la comunidad, independientes para las actividades de la vida diaria, capacitados para hacer ejercicio, con algún factor de riesgo de fracturas, los suplementos de Vitamina D con Calcio adicional no reducen el porcentaje de **Fracturas de Cadera** en 4,7 años de seguimiento.

Con una validez de evidencia Moderada, para personas con un promedio de 75 años de edad, que viven en la comunidad, independientes para las actividades de la vida diaria, capacitados para hacer ejercicio, con algún factor de riesgo de fracturas, los suplementos de Vitamina D no reducen el porcentaje de **Fracturas No Vertebrales** en 3,4 años de seguimiento.

Con una validez de evidencia Moderada-Baja, para personas con un promedio de 69,5 años de edad, que viven en la comunidad, independientes para las actividades de la vida diaria, capacitados para hacer ejercicio, con algún factor de riesgo de fracturas, los suplementos de Vitamina D con Calcio adicional no reducen el porcentaje de **Fracturas No Vertebrales** en 3,2 años de seguimiento.

Estos resultados no parecen justificar el screening de 25(OH)D en sangre en personas sanas que viven en la comunidad, independientes para las actividades de la vida diaria, capacitados para hacer ejercicio, con algún factor de riesgo de fracturas, con promedios de edad de 69 a 78 años.

El nivel sérico de 25(OH)D de 20 ng/ml corresponde aproximadamente a las necesidades del 97,5% de personas normales sanas mayores de 20 años. Los valores de referencia de los laboratorios de análisis clínicos podrían necesitar revisar las evidencias sobre los puntos de corte de la normalidad sobre los que informan las categorías de referencia.

Referencias

1. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, 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 Jan;96(1):53-8.
2. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency — Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med* 2016 Nov 10;375:1817-20. [La traducción al español está a disposición de los lectores en evalmed.es, a la que puede accederse directamente en: <http://evalmedicamento.weebly.com/varios/traduccion-del-articulo-deficiencia-de-Vitamina-d-hay-realmente-una-pandemia-manson-je>]
3. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008 Aug 11;168(15):1629-37.
4. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2017 Dic 26;318(24):2466-2482.
5. Las calculadoras para variables dicotómicas y para variables continuas, con sus instrucciones, están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/10-c%C3%A1lculadora_rar_y_nnt_por_incid_acumuladas_desde_hr_y_desde_ma.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls
6. Test exacto de Fisher, disponible en: <http://graphpad.com/quickcalcs/contingency1/>
7. RevMan versión 5.3. Centro Cochrane. URL: <http://tech.cochrane.org/revman/download>
8. Catalá-López F, Tobías A. Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, heterogeneidad e intervalos de predicción. *Med Clin (Barc).* 2014 Mar 20;142(6):270-4.
9. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
10. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002 Jun 15;21(11):1539-58.
11. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996 Feb 15;124(4):400-6.
12. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997 Sep 4;337(10):670-6.
13. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003 Mar 1;326(7387):469.
14. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ; Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing.* 2004 Jan;33(1):45-51.
15. Avenell A, Grant AM, McGee M, McPherson G, et al. The effects of an open design on trial participant recruitment, compliance and retention—a randomized controlled trial comparison with a blinded, placebo-controlled design. *Clin Trials.* 2004;1(6):490-8.
16. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ.* 2005 Apr 30;330(7498):1003.
17. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, on behalf of the RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005 May 7-13;365(9471):1621-8.
18. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, on behalf of the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006 Feb 16;354(7):669-83. [Erratum in: *N Engl J Med.* 2006 Mar 9;354(10):1102.]
19. Bolton-Smith C, McMurdo ME, Paterson CR, Mole PA, et al. Two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phylloquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women. *J Bone Miner Res.* 2007 Apr;22(4):509-19.

20. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Dec;46(12):1852-7.
21. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 May 12;303(18):1815-22. [Erratum in *JAMA*. 2010 Jun 16;303(23):2357.]
22. Salovaara K, Tuppurainen M, Kärkkäinen M, Rikkonen T, et al. Effect of vitamin D(3) and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized, controlled trial--the OSTPRE-FPS. *J Bone Miner Res*. 2010 Jul;25(7):1487-95.
23. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011 Aug;94(2):486-94.
24. Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C, Howat P, et al. Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2012 Jan;27(1):170-6.
25. Witham MD, Price RJ, Struthers AD, Donnan PT, Messow CM, Ford I, McMurdo ME. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: the VitDISH randomized controlled trial. *JAMA Intern Med*. 2013 Oct 14;173(18):1672-9.
26. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Kannus P, et al. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015 May;175(5):703-11.
27. Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, et al Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jun;5(6):438-447.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, Alderson P, Alonso-Coello P, on behalf of the GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):995-8.
29. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, Viswanathan M. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 Apr 17;319(15):1600-1612.
30. Bischoff-Ferrari HA, Bhasin S, Manson JE. Preventing Fractures and Falls: A limited role for calcium and vitamin D supplements? *JAMA*. 2018 Apr 17;319(15):1552-1553.

Tabla 1: Ingesta Alimentaria de Referencia de Calcio y Vitamina D, del Instituto de Medicina de EEUU, basados en una suposición de exposición solar mínima o nula.

Estatus vital, edad y sexo	Calcio			Vitamina D			
	Requerimiento Medio Estimado (mg/día) (ingesta que cubre las necesidades del ≥ 50% de la población)	CDR: Cantidad Dietética Recomendada (mg/d) (ingesta que cubre las necesidades del ≥ 97,5% de la población)	Nivel máximo de ingesta (mg/día) (i)	Requerimiento Medio Estimado (UI) (ingesta que cubre las necesidades del ≥ 50% de la población)	CDR: Cantidad Dietética Recomendada (UI) (ingesta que cubre las necesidades del ≥ 97,5% de la población)	Nivel sérico de 25(OH)D en ng/ml, correspondientes a la CDR (ii)	Nivel máximo de ingesta (UI) (ii)
1–3 años (Varón + Mujer)	500	700	2500	400	600	20	2500
4–8 años (Varón + Mujer)	800	1000	2500	400	600	20	3000
9–13 años (Varón + Mujer)	1100	1300	3000	400	600	20	4000
14–18 años (Varón + Mujer)	1100	1300	3000	400	600	20	4000
19–30 años (Varón + Mujer)	800	1000	2500	400	600	20	4000
31–50 años (Varón + Mujer)	800	1000	2500	400	600	20	4000
51–70 años (Varón)	800	1000	2000	400	600	20	4000
51–70 años (Mujer)	1000	1200	2000	400	600	20	4000
71+ años (Varón + Mujer)	1000	1200	2000	400	800	20	4000
Mujer embarazada o lactante							
14–18 años		1300	3000	400	600	20	4000
19–50 años		1000	2500	400	600	20	4000
Infantes							
0–6 months (Varón + Mujer)		200 (iii)	1000	400	400	20	1000
6–12 months (Varón + Mujer)		260 (iii)	1500	400	400	20	1500

(i) Indica nivel por encima del cual hay riesgo de efectos adversos. El nivel máximo de ingesta no es el objetivo de ingesta (no hay evidencia consistente de mayores beneficios por encima de la Cantidad Dietética Recomendada (CDR).

(ii) Medidas del nivel sérico de 25(OH)D correspondientes a la Cantidad Diaria Recomendada (CDR), es decir que cubre los requerimientos de al menos el 97,5% de la población.

(iii) Refleja el valor de referencia de la Ingesta Adecuada (AI) en lugar de la Cantidad Dietética Recomendada (CDR), ya que la CDR no ha sido establecida para niños de 0 a 12 meses.

Tabla 2: Resultados en salud que importan a las personas susceptibles de recibir la prescripción de suplementos de vitamina D para reducir las fracturas.

¿Qué evalúa?	Puntuación ordinal de aversión al riesgo (*)	Variables de resultados en salud	Cuál es el porcentaje de eventos por año SIN la intervención	Cuál es el porcentaje de eventos por año CON la intervención
Disminución y aumento del riesgo basal	9	Muertes por todas las causas		
Disminución del riesgo basal	9	Mortalidad asociada a la fractura de cadera		
	8	Fractura de cadera		
	7	Fractura NO vertebral grave (**)		
	5	Fractura NO vertebral moderada (Colles, costillas)		
Aumento del riesgo basal	8	Insuficiencia renal		
	7	Intoxicación aguda: Hipercalcemia (confusión, poliuria, polidipsia, anorexia, vómitos y debilidad muscular)		
	6	Intoxicación crónica: Nefrocalcinosis, desmineralización ósea y dolor		
	4	Molestias gastrointestinales		

(*) Puntuación ordinal 7, 8 y 9 (riesgos graves): críticos para tomar la decisión; 4, 5 y 6 (riesgos moderados): importantes pero no críticos para tomar la decisión; 1, 2 y 3 (riesgos leves): no importantes para tomar la decisión.

(**) Se refiere a las asociadas con fragilidad ósea (pelvis, fémur distal, tibia proximal, húmero proximal o cadera).

Tabla 3: Esquema PICO del Re-análisis GRADE de ensayos clínicos para la prevención de fracturas en personas mayores mediante suplementos de vitamina D y/o calcio.

		19960515-ECA 3,5y, Lip (11)	19970904-ECA 3y, Dawson-Hughes (12)	20030301-ECA 5y, Trivedi (13)	20040131-ECA 1y, Harwood (14)	20041231-ECA 3,8y, Avenell (15)	20050430-ECA 2,1y, Porthouse (16)	20050507-ECA 2-5y, Grant (17)	20060216-SG ECA WHI 7y, Jackson (18)
P (población)	Criterio inclusión	Personas que viven en la comunidad, independientes.	Personas que viven en la comunidad, independientes.	Mujeres y varones que viven en la comunidad, independientes.	Mujeres con fractura de cadera en los 7 días previos, que viven en la comunidad, independientes para las actividades vida diaria.	Pacientes ≥ 70 años, con fractura previa, reclutados en el hospital.	Mujeres ≥ 70 años, con fractura previa, peso <58 kg, fractura de cadera en su madre, fumadora o mala salud.	Personas ≥ 70 años, que eran independientes antes de sufrir una fractura, tras un trauma de baja intensidad en los 10 años previos.	Mjeres de 50-79 años, sin evidencia de supervivencia < 3 años, no asignadas a terapia hormonal sustitutiva.
	Asignación a intervención y control	Vit D3: 1291; Control Placebo: 1287	Vit D3 + Ca: 187; Control Placebo: 202	Vit D3: 1345; Control Placebo: 1341	Vit D2 IM: 38; Vit D2 IM + Ca: 36; Vit D3 oral + Ca: 39; Control No Tto: 37	Vit D3: 35; Vit D3 + Ca: 35; Control No Tto: 35	Vit D3 + Ca: 1321; Control: No Tto: 1993	Vit D3: 1343; Vit D3 + Ca: 1306; Calcio: 1311; Control Placebo: 1332	Vit D3 + Ca: 4015; Control Placebo: 3957
	Latitud	Amsterdam (Países Bajos): 52° Norte	Boston (EEUU): 42° Norte	Oxford (Reino Unido): 51° Norte	Nottingham (Reino Unido): 52° Norte	Edimburgo (Reino Unido): 55° Norte	York (Reino Unido): 53° Norte	Escocia (Reino Unido): 56° Norte	EEUU: 38° Norte
	Edad, media (DE) o mediana (rango) en años	80 (6 DE)	71 (DE 4,5)	74,8 (DE 4,6)	81 (Rango 67-92)	78 (DE 5,5)	77 (DE 5)	77 (DE 6)	62,4 (DE 7)
	Mujeres	1916 (74%)	213 (54%)	649 (24%)	150 (100%)	Por interpolación 88/105 (78%)	3314 (100%)	4481 (85%)	7972 (100%)
	Fractura previa	De cadera: 0%	De cadera bilateral: 0%. Unilateral: No informan	No informan	De cadera: 100%	De cadera: 100%	De cualquier tipo: 58,5%	De cadera 17%. Pierna o pelvis: 35%. Brazo o antebrazo: 60%	De cualquier tipo: 35%
	Concentración de 25-hidroxi-vitamina D en sangre (media o mediana en ng/mL)	11,6 [IQR 7,6 a 14,8]	29,6 (DE 13,13)		11,7 (Rango 2,4 a 34)			15,2 (DE 6,5) en muestra de 60 participantes	18,9 (DE 9,2) en un casos y controles anidado de 1437 con y 1545 sin fractura
I (intervención)	Vitamina D	Vit D3 oral: 400 UI /día	Vit D3 oral: 700 UI /día	Vit D3 oral: 100.000 UI /4 meses	Vit D2 IM: 300.000 UI dosis única; Vit D3 oral: 800 UI /día	Vit D3 oral: 800 UI /día	Vit D3 oral: 800 UI /día	Vit D3 oral: 800 UI /día	Vit D3 oral: 400 UI /día
	Calcio (expresado en calcio elemental)		500 mg /día		1000 mg/día	1000 mg/día	1000 mg/día	1000 mg/día	1000 mg/día
C (control)	Placebo	Si	Si	Si				Si	Si
	No tratamiento (No Tto)				Si	Si	Si		
O (outcomes: resultados)	Aleatorización	Sistema informático en bloques de 10.	Estratificada por sexo, raza y década de edad.	Estratificada por edad y sexo.	Sistema informático remoto.	Sistema informático remoto.	Estratificada 1:2, enmendada en medio del estudio a 1:1.	Centralizada, computerizada y estratificada por centro, edad, sexo, tiempo desde fractura y tipo de fractura.	Por bloques permutados y estratificada por centro clínico y edad.
	Tiempo de seguimiento (media o mediana)	48 meses	36 meses	60 meses	12 meses	46 meses	25 meses	24-62 meses	84 meses
	¿Cómo se mide y se verifican las fracturas?	Las de cadera, verificadas por el médico general (no específica método). El resto, por cuestionario a los participantes.	Mediante revisiones de informes radiológicos o registros del hospital, previa clasificación en osteoporótica o no.	A través de cuestionarios o partes de defunción.	No consta, pues fue por comunicación personal post hoc de un investigador.	No consta, pues fue por comunicación personal post hoc de un investigador.	Confirman las fracturas, pero no informan del método.	La confirmación de la fractura siempre fue buscada en un segunda fuente. Fueron confirmadas la mayoría, pero no todas.	Las fracturas de cadera se adjudicaron centralmente por personal cegado.
	Muerte por cualquier causa	Vit D3: 223/1291; Control Placebo: 251/1287		Vit D3: 224/1345; Control Placebo: 247/1341			Vit D3 + Ca: 57/1321; Control No Tto: 68/1993	Vit D3: 217/1343; Vit D3 + Ca: 221/1306; Calcio: 243/1311; Control Placebo: 217/1332	
	Fractura de cadera:	Vit D3: 58/1291; Control Placebo: 48/1287	Vit D3 + Ca: 0/187; Control Placebo: 1/202	Vit D3: 21/1345; Control Placebo: 24/1341	Vit D2 IM: 0/38; Control No Tto: 1/37 (Comunicación personal de Harwood)	Vit D3: 3/35; Vit D3 + Ca: 3/35; Control No Tto: 3/35 (Comunicación personal de Avenell)	Vit D3 + Ca: 8/1321; Control No Tto: 17/1993	Vit D3: 47/1343; Vit D3 + Ca: 46/1306; Calcio: 49/1311; Control Placebo: 41/1332	Vit D3 + Ca: 67/4015; Control Placebo: 61/3957
Fractura no vertebral:	No informan	Vit D3 + Ca: 11/187; Control Placebo: 26/203	Vit D3: 119-19 = 101/1345; Control Placebo: 149-24 = 121/1341	No informan	Vit D3: 0/35; Vit D3 + Ca: 1/35; Control No Tto: 1/35 (Comunicación personal de Avenell)	No informan	Vit D3: 184/1343; Vit D3 + Ca: 165/1306; Calcio: 163/1311; Control Placebo: 178/1333	No informan	

Tabla 3 (cont): Esquema PICO del Re-análisis GRADE de ensayos clínicos para la prevención de fracturas en personas mayores mediante suplementos de vitamina D y/o calcio.										
		20070430-ECA 2y, Bolton-Smith [19]	20071231-ECA 3y, Smith [20]	20100512-ECA 3-5y, Sanders [21]	20100731-ECA 3y, Salovaara [22]	20110831-ECA 4m, Mitri [23]	20120131-ECA 9m, Glendenning [24]	20131014-ECA 1y, Witham [25]	20150531-5G ECA 2y, Uusi-Rasi [26]	20170630-ECA 3,4y, Khaw [27]
P (población)	Criterio inclusión	Mujeres que viven en la comunidad de ≥ 60 años.	Mujeres y varones ≥ 75 años, sin cáncer actual, tto osteoporosis, reemplazo bilateral de cadera, litiasis renal, insuficiencia renal, hipercalcemia, o sarcoidosis.	Mujeres de la comunidad, con alto riesgo de fracturas (historia de fractura, caídas autorinformadas, o fractura de cadera de la madre).	Mujeres ≥ 65 años o mayores, que viven en la región de Savonia.	Personas de 40 años, IMC 25, diagnóstico reciente de DM, o glucosa basal alterada.	Mujeres ≥ 70 años, registradas con un médico general.	Personas ≥ 70 años, con nivel sérico de Vit D <30 ng/ml, y TAS en consulta ≥ 140 mmHg.	Mujeres de 70-79 años que viven en la comunidad, independientes, con ≥ 1 caída en el año previo, que pueden realizar ejercicio.	Personas de 50-84 años, con residencia asegurada en Nueva Zelanda durante el estudio.
	Asignación a intervención y control	Vit D3 + Ca: 62; Control Placebo: 61	Vit D2 IM: 4727; Control Placebo: 4713	Vit D3: 1131; Control Placebo: 1127	Vit D3+ Ca: 1586; Control No Tto: 1609	Vit D3: 23; Vit D3 + Ca: 23; Control Placebo: 24	Vit D3: 353; Control Placebo: 333	Vit D2: 80; Control Placebo: 79	Vit D2: 102; Control Placebo: 102	Vit D3: 2558; Control Placebo: 2550
	Latitud	Reino Unido: 55° Norte	Central Southern (Reino Unido): 55° Norte	Victoria (Australia): 36° Sur	Savonia (Finlandia): 61° Norte	Boston (EEUU): 42° Norte	Western (Australia): 31° Sur	Dundee (Reino Unido): 56° Norte	Finlandia: 64° Norte	Auckland (Nueva Zelanda): 36° Sur
	Edad, media (DE) o mediana (rango) en años	68,6 (DE 6)	79 (Rango 76,9-82,6)	76 (IQR 73-80)	67 (DE 1,9)	57 (DE 2)	76,7 (DE 4)	76,8 (DE 4,6)	74 (DE 3)	65,9 (DE 8,3)
	Mujeres	123 (100%)	5086 (54%)	2258 (100%)	3432 (100%)	47 (51%)	686 (100%)	77 (49%)	204 (100%)	2139 (42%)
	Fractura previa	No informan	De cadera o fémur: 2,8%; Muñeca: 13,5%; No vertebrales totales: 38%	De cualquier tipo 34,6%	De cualquier tipo: 37,3% vs 33,4%; p=0,02	No informan	No informan	No informan	No informan	De cualquier tipo: 46,6%
	Concentración de 25-hidroxi-vitamina D en sangre (media o mediana en ng/mL)	23,9 (6,51)	56,5 (DE 23,7)	19,6 [IQR 16 a 26]	19,8 (DE 7,3) en una submuestra de 279 y 275 participantes		26,36 (DE 9,1)	18 (DE 6)	26,87 (DE 7,15)	25,24 (DE 9,6)
I (intervención)	Vitamina D	Vit D3 oral: 400 UI / día	Vit D2 IM: 300.000 UI / año	Vit D3 oral: 500.000 UI / año	Vit D3 oral: 800 UI / día	Vit D3 oral: 2000 UI / día	Vit D3 oral: 150.000 UI / 3 meses	Vit D3 oral: 100.000 UI / 3 meses	Vit D3 oral: 800 UI / día	Vit D3 oral: 200.000 UI inicial seguida de 100.000 UI/mes
	Calcio (expresado en calcio elemental)	1000 mg/día			1000 mg/día	800 mg/día				
C (control)	Placebo	Si	Si	Si		Si	Si	Si	Si	Si
	No tratamiento (No Tto)				Si					
O (outcomes: resultados)	Aleatorización	Sistema informático remoto.	Aleatorización primero individual, y luego por bloques.	Estadístico independiente, generada por ordenador, en bloques de 500.	Sistema informático remoto.	Computarizada, diseño factorial 2x2, por bloques permutados, y estratificada por edad e IMC.	Sistema informático remoto.	Sistema informático remoto.	Sistema informático remoto.	Por bloques permutados y estratificada por etnia y tramos de edad.
	Tiempo de seguimiento (media o mediana)	24 meses	36 meses	36-60 meses	36 meses	16 semanas	9 meses	12 meses	24 meses	3,4 años
	¿Cómo se mide y se verifican las fracturas?	No informan.	Fractura aceptada si cumplía 2 de estos 3 criterios: Confirmada por el sujeto, por el médico y por informe del hospital.	Sólo se incluyeron fracturas confirmadas radiológicamente.	Todas fueron confirmadas radiológicamente, salvo las costales que fueron evaluadas clínicamente.	No informan.	No consta, pues fue por comunicación personal post hoc de un investigador.	No consta, pues fue por comunicación personal post hoc de un investigador.	No consta, pues fue por comunicación personal post hoc de un investigador.	Codificadas en informes del hospital.
	Muerte por cualquier causa			Vit D3: 40/1131; Control Placebo: 47/1127	Vit D3+ Ca: 15/1586; Control No Tto: 13/1609		Vit D3: 2/353; Control Placebo: 0/333 (Comunicación personal de Kathy Zhu)	Vit D2: 0/80; Control Placebo: 1/79	Vit D2: 2/102; Control Placebo: 2/102	Vit D3: 65/2558; Control Placebo: 58/2550
	Fractura de cadera:	No informan	Vit D2 IM: 44/4727; Control Placebo: 66/4713	Vit D3: 19/1131; Control Placebo: 15/1127	Vit D3+ Ca: 4/1586; Control No Tto: 2/1609	Vit D3: 0/23; Vit D3 + Ca: 0/23; Control Placebo: 0/24	Vit D3: 1/353; Control Placebo: 1/333 (Comunicación personal de Kathy Zhu)	No informan	Vit D2: 2/102; Control Placebo: 0/102 (Comunicación personal)	No informan
Fractura no vertebral:	Vit D3 + Ca: 2/62; Control Placebo: 2/61 (Comunicación personal de McMurdo)	Vit D2 IM: 279/4727; Control Placebo: 306/4714	Vit D3: 124/1131; Control Placebo: 101/1127	Vit D3+Ca: 71/1586; Control No Tto: 82/1609	Vit D3: 1/23; Vit D3 + Ca: 0/23; Control Placebo: 0/24	Vit D3: 10/353; Control Placebo: 10/333 (Comunicación personal de Kathy Zhu)	Vit D2: 2/80; Control Placebo: 3/79 (Comunicación personal de Miles Witham)	No informan	Vit D3: 156/2558; Control Placebo: 136/2550	

Tabla 4: Graduación de la validez de la evidencia mediante el sistema GRADE.

	19960515-ECA 3,5y, Lip (11)	19970904-ECA 3y, Dawson-Hughes (12)	20030301-ECA 5y, Trivedi (13)	20040131-ECA 1y, Harwood (14)	20041231-ECA 3,8y, Avenell (15)	20050430-ECA 2,1y, Porthouse (16)	20050507-ECA 2-5y, Grant (17)	20060216-SG ECA WHI 7y, Jackson (18)
¿Pregunta "Población, Intervención, Comparador y Resultados" clara y precisa?:	Sí	Si	Sí	Sí	Si	Sí	Sí	Si
¿Se efectúa una aleatorización correcta?:	Sí	Si	Sí	Sí	si	Sí	Sí	Si
¿Asignación oculta para los reclutadores?:	Sí	Si	Sí	Sí	Si	Sí	Sí	Si
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?:	Sí	Si	Si	Sí, salvo en cero fractura previa: 58%, 51%, 50%, 76%	Si	Sí	Sí	Si
¿Asignación oculta para pacientes e investigadores que hacen el seguimiento?:	Sí y sí	Sí y sí	Sí y sí	No y no	No y no	No y no	Sí y sí	Sí y sí
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?:	Sí	Si	No informan	No	Sí	No informan	Sí	Sí
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?:	Sí	Si	Sí	Sí	Si	Sí	Sí	Si
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas?:	Sí	Si	Sí	No informan	Si	Sí	Sí	Si
¿Se hacen los cálculos por "intención de tratar (ITT)", y/o por protocolo (PP)?:	ITT	ITT/PP	ITT	No informan	No informan	ITT	ITT y PP	ITT y PP
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?:	Sí	Si	Sí	Sí	No informan	Sí	Sí	Si
Conflictos de intereses:	No informan	No informan	No informan	No informan	No informan	5 autores han recibido pagos de 2 Laboratorios	3 autores han recibido pagos de 1 Laboratorio	10 autores han recibido pagos de Laboratorios
Financiación:	Institución/es Pública/s	Institución/es Pública/s	Institución/es Pública/s	1 Laboratorio	Institución/es Pública/s	Institución/es Pública/s y 2 Laboratorios	1 Laboratorio	Institución/es Pública/s
Validez de la evidencia para las variables primarias y secundarias proyectadas en cada ECA:	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Moderada	Baja	Baja	Baja	Moderada-Baja por baja compliance	Alta-Moderada
Validez de la evidencia en las variables analizadas para esta revisión tras evaluar definición, búsqueda, obtención y confirmación de casos								
Mortalidad por todas las causas	Alta-Moderada		Moderada			Baja	Moderada-Baja	
Fractura de cadera	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Moderada	Baja. Es efecto adverso por comunicación personal post hoc	Baja. Es efecto adverso por comunicación personal post hoc	Baja	Moderada-Baja	Alta-Moderada
Fracturas no vertebrales	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Moderada		Baja. Es efecto adverso por comunicación personal post hoc	Baja	Moderada-Baja	Alta-Moderada

Tabla 4 (cont): Graduación de la validez de la evidencia mediante el sistema GRADE.

	20070430-ECA 2y, Bolton-Smith (19)	20071231-ECA 3y, Smith (20)	20100512-ECA 3-5y, Sanders (21)	20100731-ECA 3y, Salovaara (22)	20110831-ECA 4m, Mitri (23)	20120131-ECA 9m, Glendenning (24)	20131014-ECA 1y, Witham (25)	20150531-SG ECA 2y, Uusi-Rasi (26)	20170630-ECA 3,4y, Khaw (27)
¿Pregunta "Población, Intervención, Comparador y Resultados" clara y precisa?:	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Si	Sí	Si
¿Se efectúa una aleatorización correcta?:	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Si	Sí	Si
¿Asignación oculta para los reclutadores?:	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Si	Sí	Si
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?:	Sí	Sí	Sí, salvo nivel de 25-hidroxi-Vit en sangre: 21,2 vs 18 ng/ml	Sí	Sí	Sí, salvo las caídas previas: 33,4% vs 24,6%	Si	Sí	Si
¿Asignación oculta para pacientes e investigadores que hacen el seguimiento?:	Sí y sí	Sí y sí	Sí	No y no	Sí y sí	Sí y sí	Sí y sí	Sí y sí	Sí y sí
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?:	Sí	Sí	Sí	No informan	Sí	Sí	Si	Sí	No queda claro
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?:	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Si	Sí	Si
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas?:	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Si	Si	Si	Si
¿Se hacen los cálculos por "intención de tratar (ITT)", y/o por protocolo (PP)?:	No informan	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?:	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Si	Sí	Sí
Conflictos de intereses:	Indirectamente declaran no tenerlos	1 autor ha recibido pagos de Laboratorios	Declaran no tenerlos	Declaran no tenerlos	Declaran no tenerlos	Declaran no tenerlos	Witham no tiene. Del resto no se informa	Indirectamente declaran no tenerlos	Declaran no tenerlos
Financiación:	Institución/es Pública/s	Institución/es Pública/s y 1 Laboratorio	Institución/es Pública/s	Institución/es Pública/s	No informan	Institución/es Pública/s	Institución/es Pública/s	Institución/es Pública/s	Institución/es Pública/s
Validez de la evidencia para las variables primarias y secundarias proyectadas en cada ECA:	Moderada	Moderada	Alta-Moderada	Moderada-baja	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Alta-Moderada
Validez de la evidencia en las variables analizadas para esta revisión tras evaluar definición, búsqueda, obtención y confirmación de casos									
Mortalidad por todas las causas			Alta-Moderada	Moderada-baja		Baja. Es efecto adverso por comunicación personal post hoc	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Alta-Moderada
Fractura de cadera	Moderada	Moderada	Alta-Moderada	Moderada-baja	Moderada-Baja	Baja. Es efecto adverso por comunicación personal post hoc		Baja. Es efecto adverso por comunicación personal post hoc	
Fracturas no vertebrales	Moderada	Moderada	Alta-Moderada	Moderada-baja	Moderada-Baja	Baja. Es efecto adverso por comunicación personal post hoc	Baja. Es efecto adverso por comunicación personal post hoc		Alta-Moderada

Tabla 5: Mortalidad por todas las causas en el grupo de Vit D con o sin calcio frente al grupo de Placebo o No Tratamiento														
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Vit D con o sin Ca	% Eventos/año, Grupo Vit D	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Placebo o No Tto	% Eventos/año, Grupo Placebo o No Tto	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	19960515-ECA 3,5y, Lip (11)	ECA		3,50	223 / 1291	4,94%	251 / 1287	5,57%	80	26,1%	0,89 (0,75-1,04)			Alta-Moderada
	20030301-ECA 5y, Trivedi (13)	ECA		5,00	224 / 1345	3,33%	247 / 1341	3,68%	75	25,7%	0,9 (0,77-1,07)			Moderada
	20050430-ECA 2,1y, Porthouse (16)	ECA		2,10	57 / 1321	2,05%	68 / 1993	1,62%	77	5,8%	1,26 (0,9-1,79)			Baja
	20050507-ECA 2-5y, Grant (17)	ECA		3,50	438 / 2649	4,72%	217 / 1332	4,65%	77	31,3%	1,01 (0,87-1,18)			Moderada-Baja
	20100512-ECA 3-5y, Sanders (21)	ECA		4,00	40 / 1131	0,88%	47 / 1127	1,04%	75	4,1%	0,85 (0,56-1,28)			Alta-Moderada
	20100731-ECA 3y, Salovaara (22)	ECA		3,00	15 / 1586	0,32%	13 / 1609	0,27%	67	1,3%	0,9 (0,77-1,07)			Moderada-baja
	20120131-ECA 9m, Glendenning (24)	ECA		0,75	2 / 353	0,76%	0 / 333	0,00%	77	0,0%	-----			Baja
	20131014-ECA 1y, Witham (25)	ECA		1,00	0 / 80	0,00%	1 / 79	1,27%	77	0,0%	-----			Alta-Moderada
	20150531-SG ECA 2y, Uusi-Rasi (26)	ECA		2,00	2 / 102	0,98%	2 / 102	0,98%	74	0,2%	1 (0,14-6,96)			Alta-Moderada
	20170630-ECA 3,4y, Khaw (27)	ECA		3,40	65 / 2558	0,75%	58 / 2550	0,67%	66	5,7%	1,12 (0,79-1,58)			Alta-Moderada
Total estudios:	10		I² = 0%	3,3	1066 / 12416	2,55%	904 / 11753	2,34%	73,2	100,0%	0,96 (0,89-1,05)			Alta-Moderada
Mortalidad por todas las causas, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios									% Eventos, Grupo Vit D	% Eventos, Grupo Placebo o No Tto	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al 2,34% de eventos/año en el control, para una edad media de 73,2 años de edad								2,26%	2,34%	0,96 (0,89-1,05)	0,09% (-0,11% a 0,27%)	1157 (375 a -915)	por año
	Aplicando al 7,79% de eventos estimados en el control en 3,3 años de seguimiento								7,51%	7,79%	0,96 (0,89-1,05)	0,29% (-0,36% a 0,89%)	348 (113 a -275)	en 3,3 años
Intervalo de predicción al 95%:											0,96 (0,87-1,06)			

Tabla 6: Fractura de cadera en el grupo de Vit D frente a al grupo de Placebo o No Tratamiento														
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos/ total pacientes; Grupo Vit D	% Eventos/año, Grupo Vit D	Nº Eventos/ total pacientes; Grupo Placebo o No Tto	% Eventos/año, Grupo Placebo o No Tto	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	19960515-ECA 3,5y, Lip (11)	ECA		3,50	58 / 1291	1,28%	48 / 1287	1,07%	80	27,7%	1,20 (0,83-1,75)			Alta-Moderada
	20030301-ECA 5y, Trivedi (13)	ECA		5,00	21 / 1345	0,31%	24 / 1341	0,36%	75	11,5%	0,87 (0,49-1,56)			Moderada
	20040131-ECA 1y, Harwood (14)	ECA		1,00	0 / 36	0,00%	1 / 37	2,70%	80	0,0%	-----			Baja
	20041231-ECA 3,8y, Avenell (15)	ECA		3,80	3 / 35	2,26%	3 / 35	2,26%	76,7	1,7%	1 (0,22-4,62)			Baja
	20050507-ECA 2-5y, Grant (17)	ECA		3,50	47 / 1343	1,00%	41 / 1332	0,88%	77	22,9%	1,14 (0,75-1,72)			Moderada-Baja
	20071231-ECA 3y, Smith (20)	ECA		3,00	44 / 4727	0,31%	66 / 4713	0,47%	79	27,0%	0,66 (0,45-0,97)			Moderada
	20100512-ECA 3-5y, Sanders (21)	ECA		4,00	19 / 1131	0,42%	15 / 1127	0,33%	76	8,6%	1,26 (0,64-2,47)			Alta-Moderada
	20110831-ECA 4m, Mitri (23)	ECA		0,33	0 / 23	0,00%	0 / 24	0,00%	57	0,0%	-----			Moderada-Baja
	20120131-ECA 9m, Glendenning (24)	ECA		0,75	1 / 353	0,38%	1 / 333	0,40%	77	0,5%	0,94 (0,06-15,02)			Baja
	20150531-SG ECA 2y, Uusi-Rasi (26)	ECA		2,00	2 / 102	0,98%	0 / 102	0,00%	74	0,0%	-----			Baja
Total estudios:	10		I² = 0%	3,4	195 / 10386	0,55%	199 / 10331	0,57%	77,9	100,0%	0,98 (0,80-1,19)			Baja
Fractura de Cadera, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios									% Eventos, Grupo Vit D	% Eventos, Grupo Placebo o No Tto	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al 0,57% de eventos/año en el control, para una edad media de 77,9 años de edad								0,55%	0,57%	0,98 (0,80-1,19)	0,01 (-0,11% a 0,11%)	7075 (886 a -942)	por año
	Aplicando al 1,93% de eventos estimados en el control en 3,4 años de seguimiento								1,88%	1,93%	0,98 (0,80-1,19)	0,05 (-0,36% a 0,38%)	2081 (260 a -277)	en 3,4 años

Intervalo de predicción al 95%: 0,98 (0,77-1,23)

Tabla 7: Fractura de cadera en el grupo de Vit D + Calcio frente al grupo de Placebo o No Tratamiento															
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Vit D + Ca	% Eventos/año, Grupo Vit D + Ca	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Placebo o No Tto	% Eventos/año, Grupo Placebo o No Tto	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas				
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia	
9	19970904-ECA 3y, Dawson-Hughes (12)	ECA		3,00	0 / 187	0,00%	1 / 202	0,17%	71	0,0%	-----			Alta-Moderada	
	20041231-ECA 3,8y, Avenell (15)	ECA		3,80	3 / 35	2,26%	3 / 35	2,26%	76,7	2,6%	1 (0,22-4,62)			Baja	
	20050430-ECA 2,1y, Porthouse (16)	ECA		2,10	8 / 1321	0,29%	17 / 1993	0,41%	77	8,6%	0,71 (0,31-1,64)			Baja	
	20050507-ECA 2-5y, Grant (17)	ECA		3,50	46 / 1306	1,01%	41 / 1332	0,88%	77	35,4%	1,14 (0,76-1,73)			Moderada-Baja	
	20060216-SG ECA WHI 7y, Jackson (18)	ECA		7,00	67 / 4015	0,24%	61 / 3957	0,22%	64	51,2%	1,08 (0,77-1,53)			Alta-Moderada	
	20100731-ECA 3y, Salovaara (22)	ECA		3,00	4 / 1586	0,08%	2 / 1609	0,04%	67	2,1%	2,03 (0,37-11,06)			Moderada-baja	
	20110831-ECA 4m, Mitri (23)	ECA		0,33	0 / 23	0,00%	0 / 24	0,00%	57	0,0%	-----			Moderada-Baja	
Total estudios:	7		$I^2 = 0\%$	4,7	128 / 8473	0,31%	125 / 9152	0,30%	69,1	100,0%	1,08 (0,84-1,38)			Moderada	
Fractura de Cadera, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios										% Eventos, Grupo Vit D + Ca	% Eventos, Grupo Placebo o No Tto	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al 0,30% de eventos/año en el control, para una edad media de 69,1 años de edad									0,32%	0,3%	1,08 (0,84-1,38)	-0,02% (-0,11% a 0,05%)	3736044	por año
	Aplicando al 1,40% de eventos estimados en el control en 4,7 años de seguimiento										1,51%	1,4%	1,08 (0,84-1,38)	-0,11% (-0,53% a 0,22%)	-894 (447 a -188)

Intervalo de predicción al 95%: 1,08 (0,78-1,49)

Tabla 8: Fracturas No Vertebrales en el grupo de Vit D frente al grupo de Placebo o No Tratamiento															
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Vit D	% Eventos/año, Grupo Vit D	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Placebo o No Tto	% Eventos/año, Grupo Placebo o No Tto	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas				
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia	
8	20030301-ECA 5y, Trivedi (13)	ECA		5,00	101 / 1345	1,50%	121 / 1341	1,80%	75	12,9%	0,83 (0,65-1,07)			Moderada	
	20041231-ECA 3,8y, Avenell (15)	ECA		3,80	0 / 35	0,00%	1 / 35	0,75%	76,7	0,0%	-----			Baja	
	20050507-ECA 2-5y, Grant (17)	ECA		3,50	184 / 1343	3,91%	178 / 1333	3,82%	77	22,5%	1,03 (0,85-1,24)			Moderada-baja	
	20071231-ECA 3y, Smith (20)	ECA		3,00	279 / 4727	1,97%	306 / 4714	2,16%	79	33,3%	0,91 (0,78-1,06)			Moderada	
	20100512-ECA 3-5y, Sanders (21)	ECA		4,00	124 / 1131	2,74%	101 / 1127	2,24%	76	13,3%	1,22 (0,95-1,57)			Alta-Moderada	
	20110831-ECA 4m, Mitri (23)	ECA		0,33	1 / 23	13,18%	0 / 24	0,00%	57	0,0%	-----			Moderada-Baja	
	20120131-ECA 9m, Glendenning (24)	ECA		0,75	10 / 353	3,78%	10 / 333	4,00%	77	1,1%	0,94 (0,4-2,24)			Baja	
	20131014-ECA 1y, Witham (25)	ECA		1,00	2 / 80	2,50%	3 / 79	3,80%	77	0,3%	0,66 (0,11-3,83)			Baja	
	20170630-ECA 3,4y, Khaw (27)	ECA		3,40	156 / 2558	1,79%	136 / 2550	1,57%	66	16,6%	1,14 (0,91-1,43)			Alta-Moderada	
Total estudios:	9		$I^2 = 0\%$	3,4	857 / 11595	2,18%	856 / 11536	2,19%	75,0	100,0%	1,00 (0,91-1,09)			Moderada	
Fractura No Vertebral, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios									% Eventos, Grupo Vit D	% Eventos, Grupo Placebo o No Tto	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)		
METAANÁLISIS	Aplicando al 2,19% de eventos/año en el control, para una edad media de 75,0 años de edad									2,19%	2,19%	1,00 (0,91-1,09)	0% (-0,2% a 0,2%)	20711 (508 a -508)	por año
	Aplicando al 7,42% de eventos estimados en el control en 3,4 años de seguimiento									7,42%	7,42%	1,00 (0,91-1,09)	0,02% (-0,67% a 0,67%)	6105 (150 a -150)	en 3,4 años
Intervalo de predicción al 95%: 1,00 (0,89-1,12)															

Tabla 9: Fracturas No Vertebrales en el grupo de Vit D + Calcio frente al grupo de Placebo o No Tratamiento															
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Vit D + Ca	% Eventos/año, Grupo Vit D + Ca	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Placebo o No Tto	% Eventos/año, Grupo Placebo o No Tto	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas				
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia	
8	19970904-ECA 3y, Dawson-Hughes (12)	ECA		3,00	11 / 187	1,96%	26 / 203	4,27%	71	5,7%	0,46 (0,23-0,9)			Alta-Moderada	
	20041231-ECA 3,8y, Avenell (15)	ECA		3,80	1 / 35	0,75%	1 / 35	0,75%	76,7	0,3%	1 (0,07-15,36)			Baja	
	20050507-ECA 2-5y, Grant (17)	ECA		3,50	165 / 1306	3,61%	178 / 1333	3,82%	77	66,3%	0,95 (0,78-1,15)			Moderada-Baja	
	20070430-ECA 2y, Bolton-Smith (19)	ECA		2,00	2 / 62	1,61%	2 / 61	1,64%	68,5	0,7%	0,98 (0,14-6,76)			Moderada	
	20100731-ECA 3y, Salovaara (22)	ECA		3,00	71 / 1586	1,49%	82 / 1609	1,70%	67	26,9%	0,88 (0,64-1,2)			Moderada-baja	
	20110831-ECA 4m, Mitri (23)	ECA		0,33	0 / 23	0,00%	0 / 24	0,00%	57	0,0%	-----			Moderada-Baja	
	6		$I^2 = 0\%$	3,2	250 / 3199	2,46%	289 / 3265	2,79%	69,5	100,0%	0,89 (0,76-1,05)			Moderada-Baja	
Total estudios:															
Fractura No Vertebral, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios									% Eventos, Grupo Vit D + Ca	% Eventos, Grupo Placebo o No Tto	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)		
METAANÁLISIS		Aplicando al	2,79%	de eventos/año en el control, para una edad media de				69,5	años de edad	2,48%	2,79%	0,89 (0,76-1,05)	0,31% (-0,14% a 0,67%)	326 (149 a -717)	por año
		Aplicando al	8,85%	de eventos estimados en el control en				3,2	años de seguimiento	7,88%	8,85%	0,89 (0,76-1,05)	0,97% (-0,44% a 2,12%)	103 (47 a -226)	en 3,2 años
Intervalo de predicción al 95%: 0,89 (0,71-1,12)															