

Informe  
Grupo de trabajo

# La HORMONA D en 2021

Retos y estrategias ante el déficit  
generalizado en la población



Una publicación digital de:



C/ Barón de la Torre, 5. 28043 Madrid  
Tel.: (+34) 91 383 52 31  
[www.fundacionfundamed.org](http://www.fundacionfundamed.org)

© Todos los derechos reservados 2021

Fundación de Ciencias del Medicamento y Productos Sanitarios (Fundamed)

Fundamed se inscribió en el registro de Fundaciones del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte con el número 586 .

Los contenidos que integran este documento, entre otros: textos, imágenes, marcas, diseños, descripciones metodológicas, así como su estructura y diseño es titularidad de FUNDAMED, o está legitimada para su uso, quedando terminantemente prohibida, la modificación, explotación, reproducción, comunicación a terceros o distribución, de la totalidad o parte de los contenidos del presente documento, sin el consentimiento expreso y por escrito de FUNDAMED.

Grupo de Trabajo  
**LA HORMONA D EN 2021**  
Retos y estrategias ante el déficit generalizado  
en la población

COORDINADOR

**Esteban Jódar**

*Jefe del servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Quirón Salud Madrid.*

PARTICIPANTES

**José Manuel Quesada**

*Representante de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM).*

**José Manuel Fernández**

*Coordinador del Grupo de Trabajo de Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMERGEN).*

**Isabel Jimeno**

*Representante de la Sociedad Española de Medicina General (SEMG).*

**Mariola Sirvent**

*Representante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), directora de Farmacia del Grupo HLA y coordinadora del grupo de Nutrición Clínica de la SEFH.*

**Iría Miguéns**

*Representante de la Sociedad Española de Urgencias y Emergencias (SEMES).*

**Ángel Gil**

*Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Rey Juan Carlos. Experto en Salud Pública.*

**Fernando Prados**

*Gerente del Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zandal (Madrid).*

## ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS UTILIZADAS

**SEEN:** Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

**SNS:** Sistema Nacional de Salud.

**IOF:** International Osteoporosis Foundation.

**IOM:** Institute of Medicine.

**IMIBIC:** Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba.

**ERC:** Enfermedad renal crónica.

**EM:** Esclerosis múltiple.

**DM:** Diabetes mellitus.

**DMO:** Densidad mineral ósea.

**LES:** Lupus eritematoso sistémico.

**US TASK FORCE:** Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos.

**AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

# Índice

<b>Fundamentos, objetivo y metodología</b> .....	6
<b>Introducción: la hormona D en el contexto actual</b> .....	7
La vitamina D en la pandemia .....	8
<b>Conclusiones del grupo de trabajo</b> .....	9
<b>Cuestionario realizado a los miembros del grupo de trabajo</b> ....	12
1. Farmacología y mecanismo de acción .....	12
2. Epidemiología.....	14
3. Estados carenciales de vitamina D .....	15
4. Hormona D y COVID-19 .....	19
5. Evidencia científica y seguridad .....	21
<b>Bibliografía</b> .....	24

# Fundamentos, objetivo y metodología

El presente documento tiene como principal objetivo realizar un análisis de la situación de la insuficiencia del sistema hormonal en España y, especialmente, en el Sistema Nacional de Salud (SNS), así como su repercusión en la pandemia de COVID-19.

Para abordar este tema se pretende evaluar, por un lado, el contexto sociosanitario, planteando cuestiones acerca del conocimiento de la epidemiología, farmacología, factores de riesgo, comorbilidades asociadas y herramientas terapéuticas. Por otro, el nivel de concienciación e implicación existente entre los profesionales sanitarios, las administraciones y la población en general.

Asimismo, se analizarán las posibles estrategias para reforzar el seguimiento de los pacientes con déficit de 25-OH-D3 (calcifediol) y mejorar los niveles séricos de la población.

Para alcanzar todos estos objetivos, se ha fomentado un espacio de diálogo y debate intelectual multidisciplinar con un grupo de profesionales de atención primaria, salud pública, expertos en enfermedad metabólica ósea, endocrinología, farmacia hospitalaria y urgencias.

Fundamed ha impulsado este grupo de trabajo debido a la necesidad de reflexionar sobre la situación actual de la insuficiencia del sistema hormonal en España, los principales retos y cómo afrontarlos.

# Introducción: la hormona D en el contexto actual

La mal llamada 'vitamina D' es un sistema hormonal con acciones pleiotrópicas y sistémicas más allá del efecto óseo.

Esta hormona juega un papel clave relacionado con la absorción intestinal del calcio o el mantenimiento de la homeostasis ósea y muscular a través de la modulación del metabolismo del calcio y el fósforo (funciones endocrinas). Además, la hormona D presenta funciones paracrinas y autocrinas, regulando la proliferación y la diferenciación celular.

Para ser funcional, la hormona D precisa de una hidroxilación en el hígado, donde se convierte en 25-OH-D. Posteriormente, se produce una segunda hidroxilación en el riñón, convirtiéndose en 1,25-dihidroxi-vitamina D3 (1,25(OH)<sub>2</sub>D) o calcitriol, que es la biológicamente activa, con acciones fisiológicas en individuos de todas las edades.

Cabe recordar que al menos un 40% de la población española tiene niveles de 25-OH-D3 (calcifediol) por debajo de los 20ng/ml, un porcentaje que aumenta exponencialmente con la edad y con situaciones de riesgo.

El déficit de esta hormona está asociado a numerosas afecciones y enfermedades como la osteomalacia, el raquitismo y la osteoporosis. Cada vez son más los estudios que lo asocian a un riesgo potencial de padecer enfermedades autoinmunes, oncológicas e infecciosas, entre otras.

Pese a la trascendencia fisiopatológica de la deficiencia de este sistema hormonal, no se le da la importancia que debería tener, sobre la base errónea de que es una condición supuestamente ya superada en países desarrollados.

Además de la edad, el factor ambiental juega un papel clave asociado al déficit de hormona D. Aunque España sea uno de los países que cuenta con más horas de sol de Europa, los niveles séricos de los españoles están por debajo de los de otros europeos, como, por ejemplo, los escandinavos.

La solución a esta epidemia 'silenciosa' es la medición periódica de los niveles de la hormona D en sangre y la prescripción de suplementación en caso de deficiencia o insuficiencia.

## La vitamina D en la pandemia

Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, el interés por el papel del sistema hormonal D ha ido en aumento, tanto por la comunidad científica como por la población general.

En cuanto a la COVID-19, han sido cuantiosos los estudios publicados en todo el mundo sobre la relación de unos niveles deficientes de hormona D con una peor progresión de la enfermedad. Los especialistas encuentran esta explicación en las acciones extraóseas de la hormona D, la cual es capaz de actuar en multitud de tejidos y células de nuestro organismo.

Concretamente, la hormona D parece poseer efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, mediando en la respuesta innata y adquirida del sistema inmune a través del receptor de vitamina D (VDR). La activación de este receptor lleva a la transcripción de productos génicos que inician toda una cascada inmune regulatoria en células epiteliales e inmunes.

Un estudio desarrollado en el Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), en el Hospital Reina Sofía de Córdoba, arrojó que contar con niveles séricos de 25-OH-D3 (calcifediol) entre 40-60 ng/mL podría ser clave para combatir la hiperinflamación de la COVID-19, generada por la tormenta de citoquinas.

Por tanto, las personas que presentan déficits tendrían más riesgo de presentar alteraciones del sistema inmune que les permita defenderse peor de las agresiones externas como las infecciones virales producidas por virus respiratorios. Sin embargo, como veremos a continuación, los expertos reclaman más estudios en esta dirección para confirmar la evidencia.

Al margen de la mayor o escasa evidencia generada, y de la incertidumbre que aún genera la COVID-19 en la práctica clínica, a nivel social se ha constatado una mayor tendencia al autoconsumo de suplementos vitamínicos y multivitamínicos, en especial durante el periodo de septiembre a noviembre de 2020. En este tiempo, se observó un incremento de un +8,4% en la demanda de estos productos con respecto al mismo periodo del año anterior, con 830.000 unidades más.

## Conclusiones del grupo de trabajo

TEMAS A ANALIZAR	CUESTIONES	CONCLUSIONES
<p><b>1. Farmacología y mecanismo de acción</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niveles óptimos de 25-OH-D3 (calcifediol) y suplementación por debajo de 30 ng/ml.</li> <li>- Determinaciones rutinarias de vitamina D.</li> <li>- Alimentación y la exposición solar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Por debajo de 30 ng/ml se debe suplementar según el valor detectado y la situación clínica y funcional del paciente.</li> <li>- Se debería hacer un <i>screening</i> rutinario de niveles de 25-OH-D3 (calcifediol) en ancianos institucionalizados y a pacientes con factores de riesgo.</li> <li>- A la vista de los estudios existentes, el aporte en la dieta y la exposición al sol son, en general, insuficientes.</li> </ul>
<p><b>2. Epidemiología</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiografía en España: Déficit de 25-OH-D3 Vs. horas/año de sol</li> <li>- Sensibilización de profesionales y población en torno al déficit de hormona D.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El mayor número de horas de sol no implica per se una mayor exposición al mismo. Los actuales patrones de vida (poca exposición, protección solar, jornadas laborales en interiores), factores sociodemográficos (población envejecida e institucionalizada) y factores socioeconómicos contribuyen a que el 40% de españoles presente déficit.</li> <li>- No existe una gran concienciación, aunque sí se constata un progresivo aumento. La mayor preocupación de la sociedad por su salud tras la irrupción de la COVID-19 ha impactado de forma positiva. Son necesarias más campañas y formación específica.</li> </ul>

TEMAS A ANALIZAR	CUESTIONES	CONCLUSIONES
<p><b>3. Estados carenciales de vitamina D</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Situaciones clínicas de insuficiencia del sistema hormonal.</li> <li>- Consecuencias derivadas del déficit de vitamina D.</li> <li>- Prevención y tratamiento de enfermedades.</li> <li>- Seguimiento de los grupos de mayor edad.</li> <li>- Situaciones clínicas en el varón asociadas al déficit de vitamina D.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obesidad o cirugías de bypass gástrico, osteoporosis, pacientes en tratamiento con corticoides, anticonvulsivantes, anti-rretrovirales, problemas de malabsorción como la enfermedad de Crohn o celiacía, hiperparatiroidismo, enfermedad renal o hepática, tuberculosis, sarcoidosis.</li> <li>- Las consecuencias más obvias son la osteomalacia, el raquitismo y la osteoporosis. Cada vez más estudios ponen en evidencia su relación con las enfermedades oncológicas, inmunitarias y autoinmunes, pero se necesitan más datos que evidencien esta asociación.</li> <li>- Los expertos coinciden en que existen multitud de datos experimentales y observacionales y asociaciones epidemiológicas, pero no hay estudios de calidad que lo demuestren salvo en enfermedad metabólica ósea y en pacientes en situación de fracaso terapéutico por osteoporosis.</li> <li>- Impulsar los análisis y seguimiento de la población frágil y ancianos.</li> <li>- En el varón se asocia con las mismas situaciones clínicas que las propuestas en la mujer. Recientemente, los estudios han reflejado asociación con cáncer de próstata.</li> </ul>

TEMAS A ANALIZAR	CUESTIONES	CONCLUSIONES
<p><b>4. Hormona D y COVID-19</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asociación entre niveles deficientes de 25-OH-D3 (calcifediol) e incidencia y mortalidad en COVID-19.</li> <li>- Administración de vitamina D para prevenir infección o gravedad por COVID-19.</li> <li>- Suplementación sin déficit de vitamina D para combatir la COVID-19.</li> <li>- Tratamiento complementario para combatir la COVID-19.</li> <li>- Mayor autoconsumo a iniciativa propia de suplementación de vitamina D.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La bibliografía actual, aunque escasa, confirma la correlación. No obstante, sería óptimo disponer de más estudios al respecto.</li> <li>- Aunque existen estudios que avalarían esta administración, así como algunos protocolos internacionales ya aprobados, es necesario generar más evidencia científica para una mayor certidumbre en la práctica clínica.</li> <li>- A expensas de disponer de más datos, se debe limitar la suplementación solo a aquellos casos en los que exista un claro nivel deficitario de vitamina D, en detrimento de la complementación generalizada para combatir la COVID-19.</li> <li>- Los expertos recuerdan la falta de estudios específicos que les permitan posicionarse de forma clara al respecto; los hasta ahora promovidos son muy preliminares y no consistentes con todas las formulaciones (positivos con calcifediol y negativos con colecalciferol).</li> <li>- El autoconsumo es siempre contraproducente. Es imprescindible que sea el profesional sanitario el que lo prescriba/aconseje.</li> </ul>
<p><b>5. Evidencia científica y seguridad</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento con calcifediol.</li> <li>- Adherencia al tratamiento con calcifediol.</li> <li>- Mantenimiento o suspensión con calcifediol.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los estudios han demostrado que calcifediol es más potente y rápido que colecalciferol para corregir los niveles de 25-OH-D3.</li> <li>- La adherencia mensual a la dosificación de calcifediol no es un problema para los pacientes. Dosis más bajas diarias serían más aceptables para algunos sujetos.</li> <li>- La retirada del tratamiento de calcifediol hace que se vuelva a niveles previos de 25-OH-D3 (calcifediol) en un plazo de dos a cuatro meses. El tratamiento debe mantenerse, pero es importante analizar el riesgo/beneficio, la situación clínica del paciente y los factores de riesgo.</li> </ul>

# Cuestionario realizado a los miembros del grupo de trabajo

## 1. Farmacología y mecanismo de acción

La Vitamina D es, en realidad, una hormona con receptores en prácticamente todas las células del organismo<sup>1</sup>. Por su parte, la provitamina D (colecalfiferol), que procede de la dieta o de la exposición solar, no presenta actividad hormonal por sí misma y para ser funcional precisa de dos hidroxilaciones: una en el hígado, donde se convierte en 25-OH-vitamina D3 o calcifediol; y la otra principalmente en el túbulo renal, donde se transforma en 1,25-OH-vitamina D3 o calcitriol, la verdadera hormona D<sup>2,3</sup>.

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) sugiere mantener concentraciones séricas de 25-OH-D3 (calcifediol) entre 30 y 50 ng/ml (75-125 nmol/l) para conseguir los beneficios de salud que aporta la vitamina D manteniendo un adecuado perfil de seguridad<sup>4</sup>.

Desde hace años, existe un amplio consenso en que la medición en sangre de los niveles 25-OH-D3 (calcifediol) es el marcador bioquímico más sensible, y es independiente del origen de la misma<sup>5</sup>. En España, 4 de cada 10 habitantes menores de 65 años, y 8 de cada 10 de la población mayor de este rango tienen insuficiencia de vitamina D<sup>4</sup>.

***Los niveles óptimos de vitamina D, expresados en niveles de 25-OH-D3 (calcifediol), siguen siendo motivo de controversia. ¿Con concentraciones séricas de 25-OH-D3 por debajo de 30 ng/ml se debería prescribir suplementación en cualquier caso?***

Las recomendaciones de la International Osteoporosis Foundation (IOF) establecen la cifra de 30 ng/ml como la concentración óptima, aunque las nuevas recomendaciones del Institute of Medicine (IOM) consideran que la concentración óptima debería ser de 20ng/ml —para población aparentemente sana—, umbral considerado adecuado por otras sociedades.

En determinadas poblaciones de riesgo (pacientes con osteoporosis o enfermedades óseas) existe un consenso claro al establecer niveles de 25-OH-D3 (calcifediol) mayores de 30 ng/ml como necesarios para mantener una adecuada salud ósea.

1 Norman AW. From vitamin D to hormona D: fundametals of the vitamin D endocrine system essential for Good health. Am J Clon Nutr. 2008; 88(2): 491S-9S.

2 Jódar E, Mezquita P, Reyes R (coor). Advance-D. Madrid; Luzán 5 Health Consulting; 2918.

3 Angelo L, Scazzone C, Lo Sasso B, Ragonese P, Milano S, Salemi G et al. CYP27A1, and RXR- $\alpha$  Polymorphisms, Vitamin D, and Multiple Sclerosis: a Pilot Study. Journal of Molecular Neusoscience. 2018; 66:77-84.

4 Varsvasky M, Rozas-Moreno P, Becerra-Fernández A, Luque-Fernández I, Quesada-Gómez JM, Ávila-Rubio V, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017; 64(1):7-14

5 Navarro Valverde C, Quesada-Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? Rev Osteoporos Metab Miner. 2014; 6(1):S5-10.

Este amplio consenso también se alcanza al considerar niveles inferiores a 12 ng/ml como déficit claro y las de 12-20 ng/ml como de insuficiencia. Sin embargo, la discusión se centra en las concentraciones comprendidas entre 20-30 ng/ml en las que no existe un acuerdo sobre si debe considerarse insuficiencia o no como consecuencia de la falta de estandarización. En cualquier caso, por debajo de 30 ng/ml se debe suplementar según el valor detectado y la situación clínica y funcional del paciente.

**En España, la determinación plasmática de los niveles de 25-OH-D3 (calcifediol) no está incluida en los análisis de rutina, por lo que suele restringirse a pacientes en determinadas situaciones de riesgo o con alguna patología relacionada. ¿A qué pacientes se debería pedir de forma rutinaria determinaciones de vitamina D?**

Los expertos están de acuerdo con las recomendaciones de la *Endocrine Society* y del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la SEEN. Asimismo, se deberían llevar a cabo *screening* poblacionales en aquellos pacientes con factores de riesgo, en las personas mayores institucionalizadas, pacientes con trastornos de malabsorción y en aquellos pacientes con bypass gástrico.

**Tabla 1.** Situaciones de probable déficit

Endocrine Society <sup>6</sup>	SEEN <sup>7</sup>
Osteoporosis	Diabetes
Enfermedad renal crónica	Hiperparatiroidismo primario
Insuficiencia hepática	Hipertiroidismo
Enfermedad inflamatoria intestinal	Déficit de Hormona de crecimiento
Hiperparatiroidismo	Insuficiencia. Adrenal
Anticomiciales, corticoides, retrovirales	Hipogonadismo
Ancianos con antecedentes de fractura o caídas	TTº Hormonal de cáncer de mama o próstata
Obesidad	Enfermedad inflamatoria intestinal
Cáncer de mama o próstata	Enfermedad celiaca

6 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;96(12):3908. PMID: 21646368.

7 Reyes-García R, et al. Actualización de las recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades endocrinas y nutricionales. Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la SEEN. *Endocrinol Nutr.* 2015.

**¿Se puede seguir confiando en el mantenimiento de unos niveles óptimos de 25-OH-D3 (calcifediol) únicamente a través de la alimentación y la exposición solar?**

En los estudios poblacionales, los niveles de 25-OH-D3 son insuficientes, tanto en su consumo como en sus niveles séricos de vitamina D, incluso en pacientes aparentemente sanos. Por tanto, la dieta actual, el ejercicio al aire libre y la exposición solar son insuficientes en la mayoría de los sujetos. Se debe mejorar la alimentación, reforzar el consumo alimentario de productos suplementados y fomentar el ejercicio al aire libre.

## 2. Epidemiología

En España, 4 de cada 10 habitantes menores de 65 años, y 8 de cada 10 de la población mayor de 65 años tienen insuficiencia o deficiencia de vitamina D<sup>4</sup>.

En el momento actual podría aceptarse una concentración de 20 ng/ml de 25-OH-D3 (calcifediol) como objetivo en la población general, si bien niveles por encima de 30 ng/ml asegurarían una adecuada salud ósea y probablemente extraósea<sup>8</sup>.

**Al menos un 40% de la población española tiene niveles de 25-OH-D3 (calcifediol) por debajo de los 20 ng/ml. ¿A qué se deben estas cifras en un país con tantas horas de sol al año?**

La accesibilidad a más horas de sol que tienen los ciudadanos españoles no implica, por sí misma, una mayor exposición. Las actuales conductas y patrones de vida ya limitan sobremanera dicha exposición, como puede ser el periodo dedicado a la jornada laboral — especialmente aquellas actividades que se llevan a cabo en interiores—, así como el uso de protectores solares en espacios exteriores.

Ahora bien, también son importantes los factores sociodemográficos prevalentes en España. En concreto, una población envejecida y altamente institucionalizada, con enfermedades crónicas asociadas y otros factores de riesgo que influyen, asimismo, en la baja exposición solar: polimedicación, pluripatología, etc. Un estudio revela que, respecto a personas mayores de 65 años, el 86% presenta déficit o insuficiencia de vitamina D<sup>9</sup>.

8 Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:681-91.

9 Mateo Pascual C, Julian Viñals R, Alarcón Alarcón T, Castell-Alcalá MV, Iturzaeta Sánchez JM, Otero Puime A. Déficit de vitamina D en una cohorte de mayores de 65 años: prevalencia y asociación con factores sociodemográficos y de salud. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2014;49:210-6.

Por último, aunque existen otra serie de factores socioeconómicos, es manifiesta la necesidad de llevar a cabo más estudios a fin de identificar más variables o factores. También un mayor acuerdo en los puntos de corte para definir los niveles óptimos/insuficientes/deficitarios de vitamina D que permita clasificar mejor aquellas situaciones que lo provocan.

***¿Están sensibilizados los profesionales sanitarios sobre la deficiencia de la hormona D? ¿Cómo podemos aumentar la concienciación y formación acerca de la misma, tanto en profesionales como en la población en general?***

Tanto por la ‘radiografía’ que hacen de su colectivo como por sus propias experiencias asistenciales, los expertos consideran que aún existe una baja concienciación tanto en profesionales como en la sociedad. Ahora bien, como punto positivo, la misma parece ir *in crescendo*. La propia COVID-19, y, en concreto, la mayor preocupación por la salud que ha generado la pandemia en la sociedad, ha impactado positivamente en la concienciación en torno a la importancia de la vitamina D. Pero hay margen de mejora y la misma debe lograrse apostando por campañas informativas —en el caso de la población— y formación expresa —respecto a los profesionales—.

De forma paralela a este parecer general, también se alerta de la necesidad de estar vigilantes a una posible sobremedicación de la población, especialmente con el uso de suplementos no controlados (OTC).

### 3. Estados carenciales de vitamina D

Las guías clínicas han recogido numerosas causas tanto extrínsecas como intrínsecas que favorecen la deficiencia de hormona D. Asimismo, la capacidad de la piel de sintetizar la vitamina D disminuye con la edad (a los 75 años es de un 25%)<sup>10</sup>.

***Existen múltiples situaciones clínicas de insuficiencia del sistema hormonal, tanto extrínsecas como intrínsecas. ¿Cuáles son los principales factores de riesgo?***

El principal factor de riesgo de deficiencia de 25-OH-D3 (calcifediol) es el envejecimiento, con un punto de corte que se podría situar arbitrariamente en los 70 años aproximadamente. Asimismo, el riesgo de déficit crece cuanto más oscura sea la coloración de la piel del individuo y más adiposidad tenga.

<sup>10</sup> <https://www.campussefac.org/product/guia-proteccion-solar-farmacia-comunitaria>

En cuanto al resto de factores de riesgo, serían:

- Obesidad, o cirugías de bypass gástrico
- Osteoporosis
- Pacientes en tratamiento con corticoides, anticonvulsivantes, antirretrovirales
- Problemas de malabsorción como la enfermedad de Crohn o celiaquía
- Hiperparatiroidismo, enfermedad renal o hepática
- Tuberculosis
- Sarcoidosis

Se necesitan más estudios para identificar más factores de riesgo asociados al déficit de vitamina D para confirmar algunas de las situaciones clínicas de insuficiencia del sistema hormonal por su escasa incidencia.

***La evidencia científica ha demostrado que este sistema hormonal tiene importantes acciones pleiotrópicas y sistémicas más allá del efecto óseo ¿Cuáles son las principales consecuencias derivadas de la insuficiencia del sistema hormonal?***

Las principales consecuencias de niveles circulantes de 25-OH-D3 (calcifediol) bajos son la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y la fuerza muscular (tendencia a las caídas y fracturas). Según la bibliografía, hay una mayor incidencia de fracturas en hombres y mujeres a partir de los 65 años. Además de la osteoporosis postmenopáusica, hombres y mujeres sufren debilidad muscular debido a la atrofia muscular causada por el déficit de vitamina D. Estudios recientes están empezando a asociar el déficit de vitamina D con otras patologías, aunque no se ha podido establecer una correlación tan fuerte como en el caso de las fracturas.

Se ha asociado a ciertos tipos de cáncer (sobre todo colorrectal), a efectos sobre contractilidad cardíaca, diabetes mellitus 1 y 2 (DM1, DM2), hipertensión, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal crónica o esclerosis múltiple (EM)<sup>11</sup>. Asimismo, se está estudiando su asociación con la presencia de infecciones y su papel en la defensa antimicrobiana.

Sin embargo, los expertos señalan que la mayoría de los estudios de intervención realizados son deficientes su diseño y sus conclusiones deben interpretarse con cautela.

<sup>11</sup> Giustina A et al. Consensus statement from 2<sup>o</sup> International Conference on Controversies in Vitamin D. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2020; 21:89–116. DOI: 10.1007/s11154-019-09532-w

## ***Por su parte, ¿qué papel juega en la prevención y tratamiento de enfermedades?***

La hormona D juega un papel importante que no sólo afecta al metabolismo óseo, sino que se han descubierto acciones fisiológicas que parecen justificar que su insuficiencia afecte a otros órganos y sistemas.

Sin embargo, a pesar de que los estudios de los últimos años apuntan en la dirección de los efectos extraóseos de la vitamina D, e incluso algún estudio ha mostrado beneficio significativo en cáncer de mama o diabetes, la US Task Force y documentos de posición españoles concluyen que no se puede recomendar el uso de vitamina D en patologías extraóseas<sup>12</sup>.

Los expertos coinciden en que existen multitud de datos observacionales y asociaciones epidemiológicas, pero no hay estudios de calidad que lo demuestren salvo en enfermedad metabólica ósea y en pacientes en situación de fracaso terapéutico por osteoporosis. Por tanto, no pueden esperarse resultados significativos en términos de beneficio de la suplementación al incluir población deficiente y no deficiente en el sistema hormonal D.

Por consiguiente, los estudios deberían orientarse en esta dirección para confirmar su papel en la prevención de enfermedades.

## ***¿Habría que redoblar las actuaciones y el seguimiento con los grupos de más edad?***

Hasta el 80% de la población anciana sufre déficit de hormona D en España. Hay que actuar tempranamente para prevenir este problema, sobre todo en las mujeres ancianas con nivel socioeconómico bajo, y por supuesto, en todas las personas desde el inicio de los primeros síntomas de un deterioro cognitivo o de fragilidad.

Asimismo, se debe proponer en las guías de las diversas especialidades la intervención sistemática con administración de suplementos/tratamientos con colecalciferol o calcifediol a todas las personas mayores, especialmente las institucionalizadas y frágiles.

Para la prevención de caídas y fracturas, existe un elevado consenso sobre la eficacia de 800 UI diarias de vitamina D (16.000 UI mensuales) junto con una ingesta adecuada de calcio para los ancianos institucionalizados con deficiencia de vitamina D. No existe evidencia de si esto también se aplica a mujeres posmenopáusicas con buen estado de salud o ancianos con buena movilidad<sup>13</sup>.

12 Varsavsky M, Alonso G, García\_Martín A. Vitamina D: presente y futuro. Rev Clin Esp. 2014;214(7): 396-402 DOI: 10.1016/j.rceng.2014.04.004

13 Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 14;2014(4):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub4. PMID: 24729336; PMCID: PMC7032685.

***El déficit de vitamina D está muy relacionado con enfermedades del metabolismo óseo en la mujer postmenopáusica. ¿En qué situaciones clínicas se podría relacionar con el hombre?***

Una encuesta del Ministerio de Sanidad (ENIDE)<sup>14</sup> pone de manifiesto que solo un 42% de los varones consume la cantidad de necesaria de vitamina D. Los hombres con déficit de vitamina D tienen alrededor de un 70% mayor de riesgo de fallecimiento que las mujeres. Aunque la osteoporosis afecta más a las mujeres, 1 de cada 5 pacientes con osteoporosis es varón.

Por su parte, la deficiencia de 25-OH-D3 (calcifediol) en el varón se asocia con las mismas situaciones clínicas que las propuestas en la mujer. Recientemente, los estudios han reflejado la asociación con disfunción sexual y fertilidad<sup>15</sup> y cáncer de próstata<sup>16</sup>.

En el caso de las personas mayores, tanto los hombres como las mujeres pueden sufrir sarcopenia y déficit de vitamina D, por lo cual estaría justificado la valoración de los niveles de vitamina D en este contexto. También para las personas institucionalizadas y frágiles, independientemente de su sexo.

14 <https://ganprofesional.com/encuesta-enide-como-es-la-dieta-de-los-espanoles/>

15 Trummer C, Pilz S, Schwetz V, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. *Endocr Connect*. 2018 Mar;7(3):R95-R113. doi: 10.1530/EC-18-0009. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29449314; PMCID: PMC5854850.

16 ARochira V, Antonio L, Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology*. 2018 Mar;6(2):272-285. doi: 10.1111/andr.12470. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29499097.

## 4. Hormona D y COVID-19

Recientes publicaciones han señalado que concentraciones bajas de 25-OH-D3 (calcifediol) en sangre se asocian con una mayor susceptibilidad a la infección por el SARS-CoV-2, y un curso más grave<sup>17</sup>. Alguna publicación reciente sugiere que la suplementación con calcifediol en pacientes hospitalizados reduce de forma significativa los ingresos en UCI y la mortalidad. Una revisión sistemática y un metaanálisis ha mostrado que los casos severos de COVID-19 presentan un 64% más de deficiencia de 25-OH-D3 que los casos leves<sup>18</sup>.

También en relación con la pandemia actual, los datos de mercado de las distribuidoras (Estudio Tendencias Cofares) reflejan que en los meses de confinamiento domiciliario se incrementó hasta un 35% la venta de suplementos vitamínicos que incluyen vitamina D<sup>19</sup>.

### ***¿Existe una explicación biológica de la asociación entre niveles deficientes de 25-OH-D3 e incidencia y mortalidad en COVID-19?***

La bibliografía existente al respecto, aunque escasa, confirmaría dicha correlación. Algunos de los estudios ya existentes han identificado la habilidad moduladora del sistema endocrino de la vitamina D —manteniendo niveles adecuados de 25-OH-D3 (calcifediol) prohormona y sustrato— para la síntesis en la respuesta del paciente al SARS-CoV-2, mejorando tanto el estadio hiperinflamatorio como el virémico en la infección por COVID-19<sup>20,21,22</sup>. No obstante, se necesita disponer de más evidencia científica al respecto, ya que la referencia bibliográfica existente estudió a menos de un centenar de pacientes.

17 Marta Entrenas Castillo, Luis Manuel Entrenas Costa, José Manuel Vaquero Barrios, Juan Francisco Alcalá Díaz, José López Miranda, Roger Bouillon, José Manuel Quesada Gomez, "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study", The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Volume 203, 2020, 105751, ISSN 0960-0760, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>.

18 Pereira M, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic Review and meta-analysis. Crit rev food Sci Nutr. 2020 4:1-9. doi: 10.1080/10408398.2020.1841090.

19 [https://www.rgare.com/docs/default-source/newsletters-articles/tendencias-cofares-diciembre-2020.pdf?sfvrsn=589d8b3a\\_0](https://www.rgare.com/docs/default-source/newsletters-articles/tendencias-cofares-diciembre-2020.pdf?sfvrsn=589d8b3a_0)

20 Grant, W.B.; Lahore, H.; McDonnell, S.L.; Baggerly, C.A.; French, C.B.; Aliano, J.L.; Bhattoa, H.P. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients 2020, 12, 988. [CrossRef] [PubMed]

21 Bilezikian, J.P.; Bikle, D.; Hewison, M.; Lazaretti-Castro, M.; Formenti, A.M.; Gupta, A.; Madhavan, M.V.; Nair, N.; Babalyan, V.; Hutchings, N.; et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. Eur. J. Endocrinol. 2020, 183, R133–R147. [CrossRef]

22 Quesada-Gomez, J.M.; Entrenas-Castillo, M.; Bouillon, R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020\_166. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2020, 202, 105719. [CrossRef] [PubMed]

***¿Se debería administrar suplementación con 25-OH-D3 (calcifediol) a individuos con déficit de vitamina D para prevenir la infección o alterar su gravedad?***

Los primeros resultados publicados sugerirían la suplementación con 25-OH-D3 (calcifediol) en casos de carencia, ya que tiene un ratio de absorción intestinal cerca de cien veces superior y rápidamente puede restaurar las concentraciones séricas de vitamina D al no requerir de la 25-hidroxilación realizada por el hígado<sup>23,27</sup>. A ello se une, la existencia de protocolos internacionales aprobados que recomiendan la administración del calcifediol en base a algún estudio piloto.

Los expertos están de acuerdo en que los estudios disponibles han generado evidencia, si bien no suficiente para poder generalizar los resultados en la práctica clínica y puntualizan que hay datos contradictorios entre estudios que emplean diferentes moléculas y diferentes dosis.

***Sin déficit de vitamina D, ¿está justificado su suplemento para ayudar a combatir la COVID-19?***

A expensas de disponer de más datos, se debe limitar la suplementación solo a aquellos casos en los que exista un claro nivel deficitario de vitamina D, en detrimento de la complementación generalizada para combatir la COVID-19. Cuando menos, no estaría justificada en base a la evidencia científica. Por ello, un primer y necesario paso sería definir los 'niveles de corte' de déficit de 25-OH-D3 (calcifediol) y apostar por las mediciones regulares con la finalidad de suplementar en aquellas personas con valores por debajo de lo óptimo.

***¿Se debería administrar vitamina D a los pacientes graves con COVID-19 como tratamiento complementario?***

Los expertos recuerdan la falta de estudios específicos que les permitan posicionarse de forma clara al respecto; los hasta ahora promovidos son muy preliminares y no consistentes con todas las formulaciones. Algunos sí apuestan por la administración de vitamina D teniendo en cuenta los nulos efectos deletéreos de la hormona, y siempre sin obviar la incertidumbre y heterogeneidad que caracteriza a la pandemia. Mientras, otros inciden en priorizar la administración de calcifediol frente a la vitamina D3 como tratamiento.

---

23 Navarro-Valverde, C.; Sosa-Henriquez, M.; Alhambra-Exposito, M.R.; Quesada-Gomez, J.M. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2016, 164, 205–208. [CrossRef].

### ***¿Es contraproducente o preocupante un mayor autoconsumo a iniciativa propia si no hay consejo profesional mediante?***

El autoconsumo es contraproducente. Una toma elevada o indiscriminada de suplementos incrementa el riesgo de toxicidad por niveles elevados de 25-OH-D3 y la posible aparición de problemas adicionales de salud como hipercalcemia o hipercalciuria. Por ello, es imprescindible que sea el profesional sanitario el que lo prescriba y/o supervise.

## **5. Evidencia científica y seguridad**

El colecalciferol y el calcifediol no son equipotentes. Para el tratamiento del déficit de vitamina D en España disponemos de preparados de vitamina D3 (colecalciferol) y 25-OH-D3 (calcifediol). El calcifediol es más hidrofílico, tiene una vida media más corta, es más rápido en su comienzo de acción y es de 3 a 6 veces más potente para elevar las concentraciones séricas de 25-OH-D3<sup>24,25</sup>.

Calcifediol, con el que hay una amplia experiencia acumulada en España, no precisa hidroxilación hepática<sup>3,2,26</sup>, su mayor potencia permite administrar una única dosis al mes en la mayoría de los pacientes<sup>4,27</sup> y su eficacia es predecible y no depende de los niveles iniciales de 25-OH-D3 en sangre.<sup>27</sup>

### ***¿Presenta calcifediol mayor potencia y rapidez para normalizar los niveles de 25-OH-D3 frente a la vitamina D3 (colecalciferol)?***

La literatura actual ha demostrado que el calcifediol es más potente y rápido que el colecalciferol para corregir los niveles de 25-OH-D3 (calcifediol). Hasta la reciente publicación de un ensayo controlado (CITA), los trabajos disponibles valoraban diferentes dosis y poblaciones pequeñas. En todos ellos mostraban que el calcifediol es más potente y rápido que el colecalciferol. En 2018, en el trabajo de Quesada-Gómez y Bouillon<sup>27</sup> se revisaron y compararon todos los estudios publicados hasta la fecha y describieron:

24 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JO, et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: Effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate.

25 Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;164:205-8.

26 Ficha técnica de Hidroferol: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82268/FT\\_82268.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82268/FT_82268.html).

27 Quesada-Gómez Jm, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamina D supplementation? Osteoporos Int. 2018; 29(8):1967-711.

- Una potencia media 3 a 6 veces mayor en elevar los niveles séricos de 25-OH-D3 (peso por peso) para el calcifediol en comparación con el colecalciferol.
- Recuperación de los niveles normales de 25-OH-D3 (calcifediol) más rápida.
- Respuesta más predecible con una curva dosis-respuesta lineal.
- Mayor tasa de absorción intestinal, especialmente en casos de malabsorción.
- No precisa hidroxilación hepática.
- Más hidrofílico con una menor tasa de secuestro en el tejido adiposo.

Asimismo, la prevención del déficit de vitamina D debe incluir consejos sobre un estilo de vida saludable que promuevan el ejercicio físico, eviten el tabaquismo, fomenten la exposición al sol controlada y una dieta rica en calcio y vitamina D.

***En la mayoría de los pacientes, calcifediol permite administrar una única dosis al mes. ¿Considera que los pacientes presentan una alta adherencia a este compuesto? En caso contrario, ¿cómo se podría mejorar?***

Las pacientes cumplen la adherencia a esta dosificación sin ningún problema, a excepción de población mayor con deterioro cognitivo que necesitan sistemas de recordatorio. Asimismo, la administración de una dosis única al mes es adecuada para mantener niveles óptimos. Sin embargo, apuntan que podrían recomendar la administración de dosis semanales equivalentes que se están testando en ensayos clínicos.

### **¿Cuándo se debería finalizar o suspender el tratamiento? ¿Se debe administrar una dosis de mantenimiento?**

Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-D3 (calcifediol) a los 3 meses de suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30 – 60 ng/ml). Sin embargo, la retirada del tratamiento suele provocar que se vuelva a niveles previos de 25-OH-D3 en un plazo de dos a cuatro meses.

La suspensión del tratamiento tiene gran trascendencia para la salud ósea y del organismo en general, pero es crítica en pacientes tratados con tratamiento anti-osteoporótico donde puede condicionar un fracaso terapéutico y aumento del riesgo de fractura<sup>28,29,30</sup>. Por tanto, la evidencia disponible indica que una vez instaurado el tratamiento con calcifediol (al igual que con colecalciferol) no se debe retirar el mismo, mientras persistan las circunstancias que lo motivaron, por el grave riesgo de volver a la situación de insuficiencia o deficiencia que motivó su instauración, especialmente en pacientes osteoporóticos en tratamiento u otras patologías de riesgo.

En cualquier caso, los expertos apuntan a que se debe valorar la relación beneficio-riesgo y plantearse la deprescripción cuando el beneficio sea dudoso.

28 Mariela Varsavsky, Pedro Rozas Moreno, Antonio Becerra Fernández, Inés Luque Fernández, José Manuel Quesada Gómez, Verónica Ávila Rubio, Antonia García Martín, María Cortés Berdonces, Silvia Naf Cortés, Manuel Romero Muñoz, Rebeca Reyes García, Esteban Jódar Gimeno, Manuel Muñoz Torres. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64 Supl 1:7-14

29 Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is  $\geq 33$  ng/ml. *Osteoporos Int.* 2012 Oct;23(10):2479-87. doi: 10.1007/s00198-011-1868-7. Epub 2012 Jan 12. PMID: 22237813; PMCID: PMC3893033.

30 Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2012 Jul;51(1):54-8. doi: 10.1016/j.bone.2012.03.026. Epub 2012 Apr 1. PMID: 22487299

## Bibliografía

- GACETA MÉDICA <https://gacetamedica.com/investigacion/deficit-de-vitamina-d-una-epidemia-silenciosa/>
- Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) <https://www.imibic.org/noticia/262>
- Pérez Castrillón, JL, Casado, E, Corral Gudino, L, Gómez Alonso, C, Peris, P, & Riancho, JA. (2020). COVID-19 y vitamina D. Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 12(4), 155-159. Epub 05 de abril de 2021. <https://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x2020000400009>
- El sistema hormonal de la vitamina D: lo que sabemos y lo que nos queda por saber A.S. Dusso División de Nefrología Experimental. IRB Lleida. Universidad de Lleida Nefrologia Sup Ext 2011;2(5):37-4. doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11071
- Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, et al. Efecto de los suplementos de vitamina D 3 en el desarrollo de cáncer avanzado: un análisis secundario del ensayo clínico aleatorizado VITAL . JAMA Netw Open. 2020; 3 (11): e2025850. doi: 10.1001 / jamanetworkopen.2020.25850
- Del Pino J , Pérez-Castrillón JL , Dueñas-Laita A , et al. Eficacia superior de las cápsulas de gelatina blanda de calcifediol vs colecalciferol para el tratamiento de la deficiencia de vitamina d en mujeres postmenopausal: un tratamiento a considerar en las directrices terapéuticas Anales de las enfermedades reumáticas 2020; 79: 184.
- Fernández-Barral, A., Costales-Carrera, A., Buira, SP, Jung, P., Ferrer-Mayorga, G., Larriba, MJ, Bustamante-Madrid, P., Domínguez, O., Real, FX, Guerra-Pastrián, L., Lafarga, M., García-Olmo, D., Cantero, R., Del Peso, L., Batlle, E., Rojo, F., Muñoz, A. y Barbáchano, A. (2020), la vitamina D regula de manera diferencial las células madre del colon en organoides normales y tumorales derivados del paciente. FEBS J, 287: 53-72. <https://doi.org/10.1111/febs.14998>
- Nogues X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M, Bouillon R, Arenas D, Pascual J, Ribes A, Guerri-Fernandez R, Villar-Garcia J, Rial A, Gimenez-Argente C, Cos ML, Rodriguez-Morera J, Campodarve I, Quesada-Gomez JM, Garcia-Giralt N. Calcifediol treatment and COVID-19-related outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jun 7:dgab405. doi: 10.1210/clinem/dgab405. Epub ahead of print. PMID: 34097036.
- Alcalá-Díaz JF, Limia-Pérez L, Gómez-Huelgas R, Martín-Escalante MD, Cortés-Rodríguez B, Zambrana-García JL, Entrenas-Castillo M, Pérez-Caballero AI, López-Carmona MD, García-Alegria J, Lozano Rodríguez-Mancheño A, Arenas-de Larriva MdS, Pérez-Belmonte LM, Jungreis I, Bouillon R, Quesada-Gomez JM, Lopez-Miranda J. Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. Nutrients . 2021; 13 (6): 1760. <https://doi.org/10.3390/nu13061760>

## Elaboración del documento

Este informe ha sido elaborado y coordinado por Fundamed  
([www.fundacionfundamed.org](http://www.fundacionfundamed.org))

### COORDINACIÓN DEL DOCUMENTO FINAL

**Sandra Pulido**

*Redactora en Gaceta Médica*

### CONVOCATORIA Y ORGANIZACIÓN

**Rocío Gómez-Cano**

*Secretaria de Fundamed*

### PREPARACIÓN DEL ENCUENTRO

**Sandra Pulido**

*Redactora en Gaceta Médica*

### SUPERVISIÓN

**Santiago de Quiroga**

*Vicepresidente Ejecutivo de Fundamed*

**Carmen López**

*Directora de Gaceta Médica*

*El contenido de este documento es un resumen del encuentro virtual del grupo de trabajo constituido por Fundamed, y que tuvo lugar el día 13 de julio de 2021.*

*Este proyecto ha sido posible, en parte, gracias a:*



*Las opiniones reflejadas en este documento han sido elaboradas independientemente y no tienen por qué coincidir con la opinión del espónsor de la reunión. El contenido científico de este documento es responsabilidad exclusiva de los autores.*







**Fundación de Ciencias del Medicamento  
y productos Sanitarios (FUNDAMED)**

Barón de la Torre, 5 - Madrid 28043  
Tel.: 91 383 43 24 (Ext.: 2003)  
[www.fundacionfundamed.org](http://www.fundacionfundamed.org)