



RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Sarcopenia - 2019

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con sarcopenia y déficit de vitamina D ¿Se debe indicar suplementación de vitamina D en comparación a no indicar suplementación de vitamina D?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con sarcopenia y déficit de vitamina D.

Intervención: Suplementación de vitamina D.

Comparación: No suplementar.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, funcionalidad, caídas, fracturas, insuficiencia renal, eventos cardiovasculares, eventos gastrointestinales, trastornos psiquiátricos, trastornos cutáneos, cáncer, fatiga, masa muscular y memoria.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre sarcopenia (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en adultos mayores con sarcopenia y déficit de vitamina D, en los cuales a un grupo se suplementa con vitamina D, en comparación con un grupo

al que no se suplementa. Sin embargo, no se encontraron revisiones sistemáticas para esta población, por lo que, en consenso con el panel de expertos, se decidió ampliar la búsqueda a cualquier adulto mayor. Se identificaron 33 revisiones sistemáticas que incluyeron más de 100 estudios primarios. Debido a la alta heterogeneidad entre las poblaciones, intervenciones, comparaciones y desenlaces, no se pudo construir una matriz de evidencia.

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	33 [1-33]
Estudios primarios	Más de 100 ensayos aleatorizados**

** No fue posible estimar el total de estudios relevantes dentro de la matriz de evidencia, ya que no fue posible construirla.

Selección de la evidencia

Debido a la alta heterogeneidad entre las poblaciones, intervenciones, comparaciones y desenlaces, se decidió seleccionar tres revisiones sistemáticas [1-3] que a juicio del equipo metodológico corresponden a la mejor evidencia (mayor certeza de evidencia).

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que las tres revisiones sistemáticas en conjunto [1-3]:

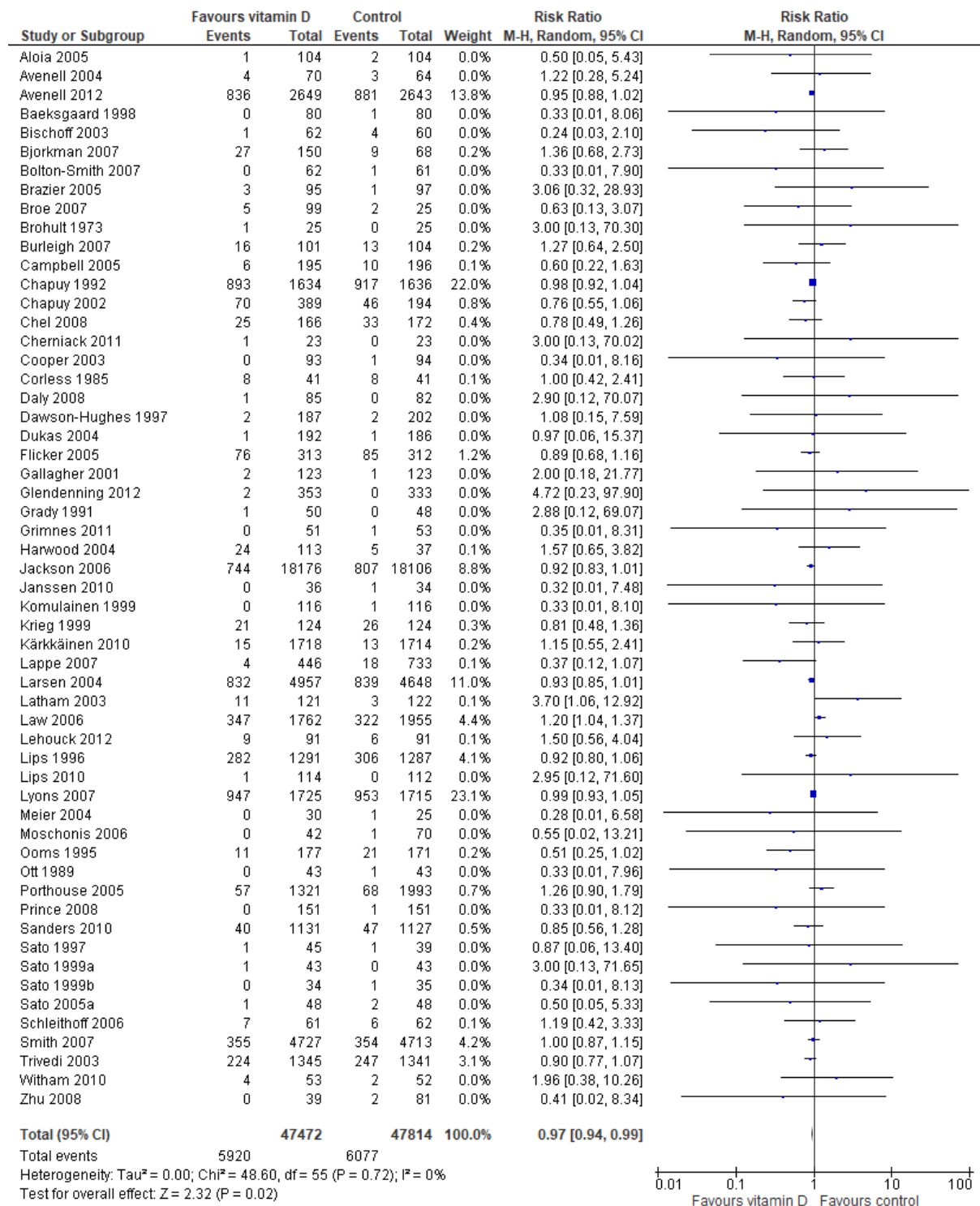
1. Incluyen el total de los estudios posiblemente relevantes, considerando que según la metodología GRADE¹ los estudios observacionales no se deben incorporar al análisis cuando no incrementan la certeza de la evidencia ni aportan información adicional relevante.
2. Entregan un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

Por lo tanto, se decidió utilizar la información entregada por estas para construir la tabla de resumen de resultados.

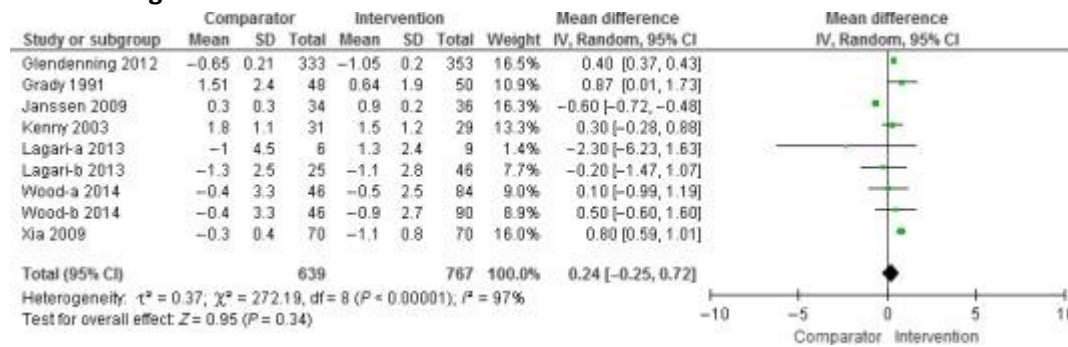
¹ Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017. Epub 2011 Jan 19. PubMed PMID: 21247734

Metanálisis

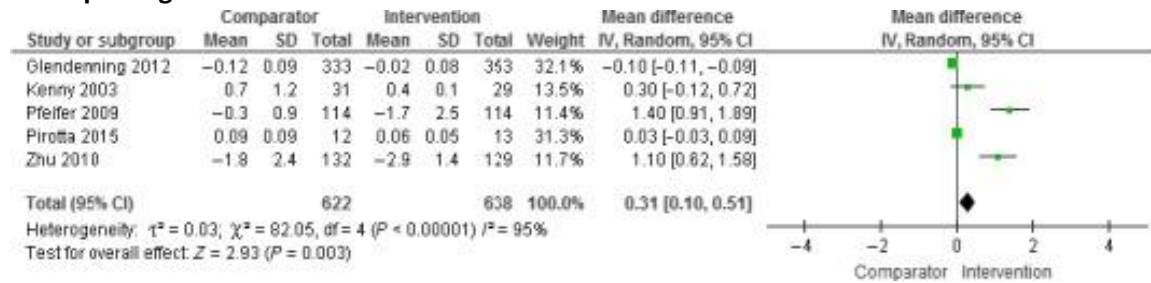
Mortalidad



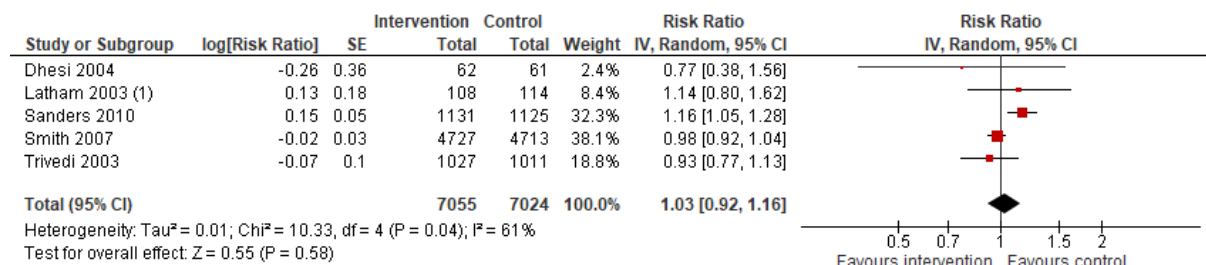
Fuerza de agarre



Test up and go



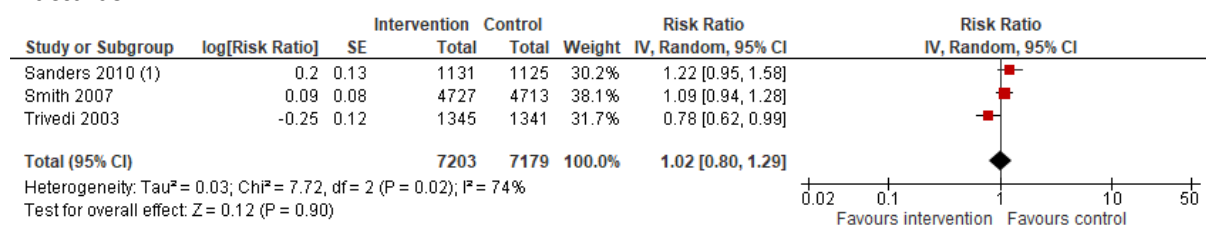
Caídas



Footnotes

(1) Factorial design: vitamin D intervention groups vs remainder (no vitamin D intervention)

Fracturas



Footnotes

(1) non-vertebral fractures from Table 2

Insuficiencia renal, eventos cardiovasculares, eventos gastrointestinales, desórdenes psiquiátricos, trastornos cutáneos, cáncer

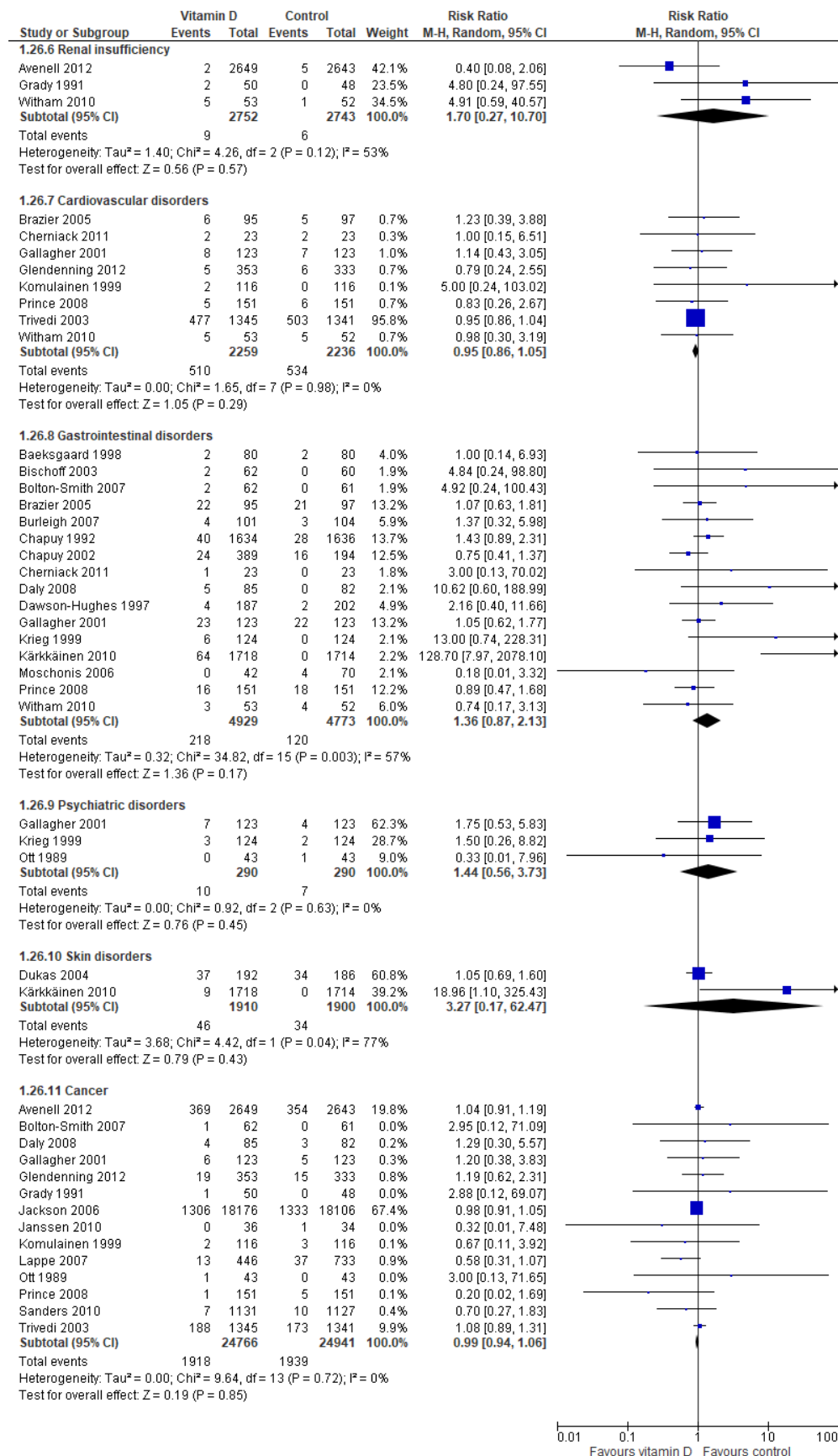


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D EN PERSONAS CON SARCOPENIA Y DÉFICIT DE VITAMINA D.

Pacientes	Personas con sarcopenia y déficit de vitamina D.					
Intervención	Suplementación de vitamina D.					
Comparación	No suplementar.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN vitamina D	CON vitamina D	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (seguimiento entre 1 mes y 7 años)	RR 0,97 (0,94 a 0,99) -- 56 ensayos en una RS [1] / 95.286 pacientes	127 por 1000	123 por 1000	Diferencia: 4 menos (1 a 8 menos)	⊕⊕⊕⊙ ^{1,2,3} Moderada	La suplementación con vitamina D probablemente tiene poco impacto en mortalidad en personas con sarcopenia y déficit de vitamina D.
Funcionalidad** (seguimiento entre 2 meses y 1,8 años)	-- 9 ensayos en una RS [3] con 1406 pacientes para el test fuerza de agarre y 5 ensayos en una RS [3] con 1260 pacientes para el test up and go.	Una revisión sistemática [3] reportó una DM: 0,24 kg más (0,25 menos a 0,72 más) en fuerza de agarre y una DM: 0,31 s más (0,10 a 0,51 más) en test up and go.			⊕⊕⊙⊙ ^{1,4,5} Baja	La suplementación con vitamina D podría tener poco impacto en funcionalidad en personas con sarcopenia y déficit de vitamina D, pero la certeza de la evidencia es baja.
Caídas (seguimiento entre 6 meses y 5 años)	RR 1,03 (0,92 a 1,16) -- 5 ensayos en una RS [2] / 14.079 pacientes	550 por 1000	567 por 1000	Diferencia: 17 más (44 menos a 88 más)	⊕⊕⊕⊙ ^{1,2,3} Moderada	La suplementación con vitamina D probablemente tiene poco impacto en caídas en personas con sarcopenia y déficit de vitamina D.
Fracturas (seguimiento entre 3 y 5 años)	RR 1,03 (0,80 a 1,29) -- 3 ensayos en una RS [2] / 14.382 pacientes	60 por 1000	61 por 1000	Diferencia: 1 más (12 menos a 17 más)	⊕⊕⊙⊙ ^{1,2,3,4} Baja	La suplementación con vitamina D podría tener poco impacto en fracturas en personas con sarcopenia y déficit de vitamina D, pero la certeza de la evidencia es baja.
Insuficiencia renal (seguimiento entre 4,5 meses y 6,2 años)	RR 1,70 (0,27 a 10,7) -- 3 ensayos en una RS [1] / 14.382 pacientes	2 por 1000	4 por 1000	Diferencia: 2 más (2 menos a 21 más)	⊕⊕⊕⊙ ^{1,2,3} Moderada	La suplementación con vitamina D probablemente tiene poco impacto en desarrollo de insuficiencia renal en personas con sarcopenia y déficit de vitamina D.
Eventos cardiovasculares*** (seguimiento entre 4,5 meses y 5 años)	RR 0,95 (0,86 a 1,05) -- 8 ensayos en una RS [1] / 4.495 pacientes	239 por 1000	227 por 1000	Diferencia: 12 menos (33 menos a 12 más)	⊕⊕⊕⊙ ^{1,2,3} Moderada	La suplementación con vitamina D probablemente disminuye los eventos cardiovasculares en personas con sarcopenia y déficit de vitamina D.
Eventos gastrointestinales*** (seguimiento entre 1 mes y 5 años)	RR 1,36 (0,87 a 2,13) -- 16 ensayos en una RS [1] / 9.702 pacientes	25 por 1000	34 por 1000	Diferencia: 9 más (3 menos a 28 más)	⊕⊕⊕⊙ ^{1,2,3} Moderada	La suplementación con vitamina D probablemente aumenta los eventos gastrointestinales en personas con sarcopenia y déficit de vitamina D.
Trastornos psiquiátricos*** (seguimiento entre 2 y 5 años)	RR 1,44 (0,56 a 3,73) -- 3 ensayos en una RS [1] / 580 pacientes	24 por 1000	35 por 1000	Diferencia: 11 más (11 menos a 66 más)	⊕⊕⊕⊙ ^{1,2,3} Moderada	La suplementación con vitamina D probablemente aumenta los trastornos psiquiátricos en personas con sarcopenia y déficit de vitamina D.
Trastornos cutáneos*** (seguimiento entre 9 meses y 3 años)	RR 3,27 (0,17 a 62,47) -- 2 ensayos en una RS [1] / 3.810 pacientes	18 por 1000	59 por 1000	Diferencia: 41 más (15 menos a 1000 más)	⊕⊕⊙⊙ ^{1,2,3,4} Baja	La suplementación con vitamina D podría aumentar los trastornos cutáneos en personas con sarcopenia y déficit de vitamina D, pero la certeza de la evidencia es baja.
Cáncer (seguimiento entre 6 meses y 7 años)	RR 0,99 (0,94 a 1,06) -- 14 ensayos en una RS [1] / 49.707 pacientes	78 por 1000	77 por 1000	Diferencia: 1 menos (5 menos a 5 más)	⊕⊕⊕⊕ ^{1,2} Alta	La suplementación con vitamina D tiene poco impacto en desarrollo de cáncer en personas con sarcopenia y déficit de vitamina D.
Fatiga	El desenlace fatiga no fue medido o reportado por las revisiones sistemáticas.				--	--
Memoria	El desenlace memoria no fue medido o reportado por las revisiones sistemáticas.				--	--

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. // RR: Riesgo relativo. // DM: Diferencia de medias.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

* El **riesgo SIN vitamina D** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON vitamina D** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza). En los desenlaces caídas y fracturas el promedio **SIN vitamina D** está basado en el estudio primario con mayor peso [36]. El promedio **CON vitamina D** está basado en la diferencia de medias (y su intervalo de confianza).

**Funcionalidad medido con test up and go en segundos. A más segundos, peor funcionalidad. Si bien no se encontró la diferencia clínicamente relevante en esta patología, se identificó evidencia en otra población (patología de disco lumbar degenerativa) reportando que un cambio relevante sería de 3 s [34].

**Funcionalidad medido con fuerza de agarre en kilogramos. A más kilogramos, mayor funcionalidad. Si bien no se encontró la diferencia clínicamente relevante en esta patología, se identificó evidencia en otra población (adultos con diversas patologías) reportando que un cambio relevante sería de 5 a 6 kg [35].

*** La revisión sistemática [1] no especifica qué tipo de eventos/trastornos fueron registrados en cada categoría.

¹ Se decidió no disminuir certeza de evidencia pese a tratarse de evidencia indirecta, ya que pacientes con sarcopenia y déficit de vitamina D están incluidos en los estudios y no se observa diferencia por esos factores.

² Se decidió no disminuir certeza de evidencia pese a riesgo de sesgo de algunos estudios, ya que no se observan diferencias entre los resultados entre estudios con bajo y alto riesgo de sesgo.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva una decisión diferente.

⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que se observó heterogeneidad significativa entre los estudios (I² sobre 70%).

⁵ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que la revisión sistemática [3] incluyó estudios que evaluaban suplementación de vitamina D con y sin suplementación de calcio.

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.

REFERENCIAS

1. Goran Bjelakovic, Lise Lotte Gluud, Dimitrinka Nikolova, Kate Whitfield, Jørn Wetterslev, Rosa G Simonetti, Marija Bjelakovic, Christian Gluud. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;1(1):CD007470.
2. Lesley D Gillespie, M Clare Robertson, William J Gillespie, Catherine Sherrington, Simon Gates, Lindy M Clemson, Sarah E Lamb. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;9(9):CD007146.
3. Rosendahl-Riise H, Spielau U, Ranhoff AH, Gudbrandsen OA, Dierkes J. Vitamin D supplementation and its influence on muscle strength and mobility in community-dwelling older persons: a systematic review and meta-analysis. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2017;30(1):3-15
4. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of Vitamin D Supplementation on Muscle Strength, Gait and Balance in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(12):2291-300
5. Oliveira, Welington Saraiva de, Moraes, Niele, Santos, Fania Cristina. Vitamin D and chronic pain in the elderly. *Rev. dor*. 2013;14(3):223-225
6. Weaver C.M., Alexander D.D., Boushey C.J., Dawson-Hughes B., Lappe J.M., LeBoff M.S., Liu S., Looker A.C., Wallace T.C., Wang D.D.. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis International*. 2016;27(1):367-376
7. Goodwill AM, Szoeki C. A Systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(10):2161-2168
8. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M, RECORD Trial Group. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(3):746-55
9. Cameron ID, Dyer SM, Panagoda CE, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;9:CD005465
10. Okereke OI, Singh A. The role of vitamin D in the prevention of late-life depression. *Journal of affective disorders*. 2016;198:1-14
11. Peng Cheng, Pei Fei, Yao Zhang, Zhaoxiong Hu, Hao Gong, Weijia Xu, Yujiu Gao, Qinghong Zhang. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes in older adults: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine*. 2018;97(1):1-5
12. Alison Avenell, Jenson CS Mak, Dianne O'Connell. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;4(4):CD000227
13. Michael YL, Lin JS, Whitlock EP, Gold R, Fu R, O'Connor EA, Zuber SP, Beil TL, Lutz KW. Interventions to Prevent Falls in Older Adults: An Updated Systematic Review. *U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews*. 2010;
14. Guirguis-Blake JM, Michael YL, Perdue LA, Coppola EL, Beil TL, Thompson JH. Interventions to Prevent Falls in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews*. 2018

15. 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;318(24):2466-2482
16. Wu H, Pang Q. The effect of vitamin D and calcium supplementation on falls in older adults : A systematic review and meta-analysis. *Der Orthopade*. 2017;46(9):729-736
17. Karlsson, Magnus K., Karlsson, Caroline, Cöster, Maria, Magnusson, Håkan, Rosengen, Björn E.. Prevention of falls in old people – a review. *Reviews in Clinical Gerontology*. 2013;23(3):206-222
18. Zheng YT, Cui QQ, Hong YM, Yao WG. A meta-analysis of high dose, intermittent vitamin D supplementation among older adults. *PloS one*. 2015;10(1):e0115850
19. Oliveira, Wellington Saraiva de, Moraes, Niele, Santos, Fania Cristina. Vitamin D and chronic pain in the elderly. *Rev. dor*. 2013;14(3):223-225
20. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;293(18):2257-64.
21. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(7):1299-310
22. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, Pizot C, Boniol M. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2017;5(12):986-1004
23. Annweiler C, Allali G, Allain P, Bridenbaugh S, Schott AM, Kressig RW, Beauchet O. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2009;16(10):1083-9
24. Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(9):1219-26
25. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2011;155(12):827-38
26. Handoll, H.. Prevention of falls and fall related injuries in older people in nursing homes and hospitals. *Injury Prevention*. 2010;16(2)
27. Antoniak AE, Greig CA. The effect of combined resistance exercise training and vitamin D3 supplementation on musculoskeletal health and function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2017;7(7):e014619
28. Muir S.W., Montero Odasso M.. The efficacy of vitamin D supplementation on muscle, gait and balance in older adults. A systematic review and meta-analysis of the role of doses and regimens. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;:S140-S141
29. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R, US Preventive Services Task Force. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2010;153(12):815-25
30. Neyens JC, van Haastregt JC, Dijcks BP, Martens M, van den Heuvel WJ, de Witte LP, Schols JM. Effectiveness and implementation aspects of interventions for preventing falls in elderly

- people in long-term care facilities: a systematic review of RCTs. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(6):410-25
31. Tang O, Juraschek SP, Appel LJ. Design Features of Randomized Clinical Trials of Vitamin D and Falls: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(8):964-964
 32. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291(16):1999-2006
 33. Dewansingh P., Melse-Boonstra A., Krijnen W.P., van der Schans C.P., Jager-Wittenaar H., van den Heuvel E.G.H.M.. Supplemental protein from dairy products increases body weight and vitamin D improves physical performance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Research*. 2018;49:1-22
 34. Gautschi OP, Stienen MN, Corniola MV, Joswig H, Schaller K, Hildebrandt G, Smoll NR. Assessment of the Minimum Clinically Important Difference in the Timed Up and Go Test After Surgery for Lumbar Degenerative Disc Disease. *Neurosurgery*. 2017 Mar 1;80(3):380-385
 35. Bohannon, R. W. (2019). Minimal clinically important difference for grip strength: a systematic review. *Journal of Physical Therapy Science*, 31(1), 75–78.
 36. Smith, H., Anderson, F., Raphael, H., Maslin, P., Crozier, S., & Cooper, C. (2007). Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology*, 46(12), 1852–1857.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 sarcopen*
- #2 muscle wasting"
- #3 frail*
- #4 prefrail*
- #5 strength*
- #6 cache*
- #7 fried*
- #8 performance*
- #9 functional*
- #10 mobility*
- #11 falls
- #12 handgrip
- #13 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
- #14 muscle*
- #15 muscular*
- #16 "skeletal-muscle"
- #17 #14 OR #15 OR #16
- #18 #13 AND #17
- #19 #1 OR #2 OR #18
- #20 elderly*
- #21 elders
- #22 aging
- #23 ageing

- #24 aged
- #25 "older adult"
- #26 "older adults"
- #27 "older person"
- #28 "older persons"
- #29 "older people"
- #30 "community-dwelling"
- #31 "community dwelling"
- #32 frail*
- #33 psychogeriatr*
- #34 "psycho-geriatrics"
- #35 geriatr*
- #36 #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35
- #37 #19 AND #36
- #38 vitamin AND (d OR d2 OR d3)
- #39 vitd
- #40 "25-hydroxyvitamin"
- #41 25ohd OR "25-ohd" OR "25-oh-d"
- #42 cholecalciferol*
- #43 calcidiol*
- #44 ergocalciferol*
- #45 alfacalcidol*
- #46 calcitriol*
- #47 colecalciferol*
- #48 calciferol*
- #49 #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48
- #50 #37 AND #49