

**DEPARTAMENTO:
MEDICINA INTERNA ULL.
TFG: REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA.
GRADO DE FARMACIA ULL.
FECHA: 18/05/18**



EL PAPEL DE LA VITAMINA D EN TERAPÉUTICA

**TUTOR: ANTONIO MARTÍNEZ RIERA.
CO-TUTOR: MELCHOR RODRÍGUEZ GASPAR.
AUTORA/A: ANA BELÉN PLASENCIA MORENO.**

INDICE

- I. ABSTRACT
- II. INTRODUCCIÓN.
- III. PALABRAS CLAVES.
- IV. OBJETIVOS.
- V. MARCO TEÓRICO:
 - a) Síntesis dérmica.
 - b) Fuentes alimentarias.
 - c) Fisiología vitamina D.
 - REQUERIMIENTOS Y CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS.
 - DEFICIENCIAS:
 - Epidemiología en España.
 - UTILIDADES ÓSEAS Y EXTRAÓSEAS.
- VI. METODOLOGÍA.
- VII. RESULTADOS.
- VIII. CONCLUSIÓN.
- IX. BIBLIOGRAFÍA.
- X. ANEXOS.

ABSTRACT.

Although there are evidences about the bone benefits of calcitriol (active form of vitamin D), there are controversies about the extra-osseous benefits and even concern when adverse effects appear after high doses are administered.

Experts and scientific societies show the benefits of maintaining optimum levels of vitamin D for health. Vitamin D alone or in association with calcium has been shown to reduce the risk of fractures and falls. This fact becomes relevant in a pathology such as osteoporosis where there is a high risk of deficiency. The goal of this treatment is to raise serum levels to 30 ng/ml and then maintain the range.

In countries of southern latitude like Spain, the incidence turns out to be greater expected, referring to figures of 60% in postmenopausal women with a deficit that becomes 84% in case of insufficiencies.

INTRODUCCIÓN.

Tras el descubrimiento de la vitamina D por Mc Collum 1919, se han producido grandes avances en la investigación. La vitamina D es un esteroide liposoluble, que ha pasado de ser considerada un nutriente a formar parte de un complejo sistema endocrino, con receptores que se encuentran ampliamente distribuidos por todo el organismo, de acciones biológicas universales¹.

Su interés inicial se centraba en efectos metabólicos, pero a partir del descubrimiento de la 25OHD en 1968 y, posteriormente, 1,25OHD las investigaciones se han orientado en varios ámbitos incluyendo sistema cardiovascular, infecciones, inflamación y cáncer²⁻⁴.

Su síntesis tiene lugar en las membranas de las células de la epidermis y la dermis, gracias a las absorciones de fotones procedentes de los rayos ultravioleta del sol- cuya longitud de onda oscila 290-315 nm- y en menor proporción -10%- a través de la dieta por medio de alimentos que la contienen, o bien, están suplementados con ella. Esta vitamina se absorbe en el tracto gastrointestinal con la fracción de los quilomicrones en presencia de sales biliares (al ser liposoluble), junto a los componentes de la dieta⁵⁻⁹.

Durante décadas se empleó para la prevención y tratamiento del raquitismo y osteomalacia¹, pero más recientemente se ha descubierto su importante papel en prevención y tratamiento de osteoporosis, hasta el punto de que gran parte de las sociedades científicas recomiendan la administración de vitamina D y calcio, independientemente del uso de otros fármacos osteoactivos¹⁰⁻¹².

PLABRAS CLAVES: 25-OHD: 25-hidroxicolecalciferol/ 25OHE: 25-hidroxi ergocalciferol/ 1,25-OHD: 1,25-hidroxicolecalciferol/ D₃: colecalciferol/ D₂: ergocalciferol/ PTH: hormona paratiroidea.

OBJETIVOS:

Los objetivos del trabajo de fin de Grado son:

- Revisión de la fisiología de la vitamina D, definición, síntesis y fuentes alimentarias,
- Conocer las causas que ocasionan el déficit.
- Analizar la epidemiología del déficit de vitamina D epidemiología en España
- Revisar los beneficios óseos y extraóseos de la vitamina D.
- Búsqueda del beneficio o perjuicio de suplementación con vitamina D
- Revisión bibliográfica de los tratamientos recogidos en diversos textos, comentar principios activos empleados.

MARCO TEÓRICO.

La vitamina D₂ o ergocalciferol se obtiene a través de la dieta de componentes vegetales, en cambio la D₃ o colecalciferol se obtiene fuentes animales. Esta vía, sin embargo, no es suficiente para obtener las necesidades requeridas, el camino principal en la obtención de colecalciferol es, a través de la piel por medio de la luz solar, la síntesis dérmica.

La importancia de fuentes de la vitamina D, radica, como hemos comentado, en la síntesis cutánea y el aporte a través de la dieta.

- Síntesis dérmica: la previtamina D₃ se sintetiza en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol durante la exposición de rayos ultravioleta y se convierte en vitamina D₃ (colecalciferol) tras reordenamiento de la molécula^{2,15}. Se logra con una exposición breve de unos 20 minutos al día. Sobre todo, si tenemos en cuenta que en una exposición de 10 minutos de brazos y cara equivaldría a una ingestión de 200 UI de vitamina D; de manera que es un sistema bastante eficiente. Ahora bien, también se ve afectado por varios factores como pueden ser el tipo de piel, latitud del país, estación del año, hora del día y uso de protectores solares^{16,17}. En concreto, la exposición a medio día es más efectiva y su efecto en invierno es cuatro veces menor que en el verano, además los riesgos potenciales de cáncer de piel debidos a la reducción de la capa de ozono, han incrementado el uso de cremas solares lo que reduce la síntesis natural, en último lugar las personas de raza negra, con un exceso de melanina, tienen reducida la síntesis de vitamina D₃ hasta en un 90%. Las personas de edad avanzada por engrosamiento epidérmico tienen reducida la producción de vitamina D en un 75%.
- Alimentos: las fuentes alimentarias son de origen animal y también vegetal. Las de origen animal, proporcionan colecalciferol y las vegetales el ergocalciferol. El ergocalciferol es una sustancia liposoluble que requiere de las sales biliares de la bilis, para su correcta absorción, incorporándose en las micelas del tubo digestivo, y posteriormente, a los quilomicrones. El lugar propio de absorción es el yeyuno, y en menor grado duodeno. De manera que en los trastornos de malabsorción intestinal, predominantemente de grasas (trastornos de la vía biliar o del páncreas) se vería notoriamente reducida su absorción. Aunque la vitamina D procedente de los alimentos se conserva de manera estable, el aporte no resulta ser adecuado en la mayoría de los casos. Alimentos tales como, los ácidos grasos del pescado azul (salmón, atún), los huevos, mantequilla e hígado entre otros son las fuentes más ricas en vitamina D¹⁸, sin olvidar alimentos suplementados como leche y cereales, mantequillas o margarinas. La fuente natural de ergocalciferol está representada en los hongos, aunque también se encuentra en los suplementos alimenticios.

Esta forma de vitamina D es una forma de vitamina D inactiva que precisará de una activación dentro de nuestro organismo por medio de reacciones de hidroxilación que tienen lugar en el hígado y a continuación en el riñón.

Una vez absorbida, circula en sangre unida a proteínas (globulinas α -específica), pudiendo ser almacenada en depósitos grasos durante periodos duraderos. Su activación tiene lugar por medio de reacciones enzimáticas de hidroxilación. La primera fase transcurre en el hígado, donde el colecalciferol y el ergocalciferol son hidroxilados hasta generar 25-OHD o 25-OHE (calcidiol o calfediol).

25-OHD es la principal forma circulante de D₃, su semivida es de 19 días y sus concentraciones normales, en condiciones estables oscilan en un rango entre 15-50 ng/ml. Si disminuye el calcio circulante se estimula la oxidación de 25-OHD para incrementar la formación 1,25-OHD (calcitriol), forma biológicamente activa. Si por el contrario aumentan las concentraciones de calcio, la 25-OHD es inactivada, funcionando como un mecanismo de retroalimentación negativa. Similar es el caso para 25-OHE.

Concentraciones bajas de 25-OHD, menor a 25 ng/ml se pueden acompañar de un aumento de PTH circulante y mayor recambio óseo.

Una vez producida la 25-OHD en el hígado, penetra en circulación siendo transportada por globulina. La activación final a la forma de calcitriol que se produce en los riñones.

La deficiencia de vitamina D, calcio, o fósforo en los alimentos intensifica la actividad enzimática. Las enzimas responsables de hidroxilación en el sistema cit-P450 son estimuladas por PTH, del mismo modo la supresión tiene lugar con la ingesta de calcio, fósforo y vitamina D en abundancia. PTH intensifica rápidamente la producción de calcetriol. Se puede decir que la semivida del calcetriol va de 1 a 5 días en seres humanos.

El calcitriol intensifica, por tanto, la absorción y la retención de calcio y fosfato, este hecho se considera fundamental en la preservación de la homeostasis del calcio. Prueba de ello, es el mantenimiento de las concentraciones de calcio y fosfato en plasma al facilitar su absorción a través de intestino delgado; interaccionando con PTH para acrecentar su movilización desde el hueso, y disminuir su excreción por los riñones. Por añadidura, también ejerce efectos fisiológicos y farmacológicos directos en la mineralización del hueso^{13,14}.

Dentro de sus funciones principales u acciones biológicas destacamos en 1º lugar, la ya citada homeostasis del calcio y el fósforo. Ello compete: estimulación de la resorción ósea, inducción de la diferenciación de osteoblastos maduros a partir de precursores, aumento de la absorción intestinal de calcio y la síntesis de proteína transportadora de calcio intestinal, aumento de la absorción intestinal de fósforo y aumento de la reabsorción intestinal de calcio y fósforo.

Pero a pesar de estas funciones, que son las más conocidas y estudiadas, también ejerce un efecto antitumoral, inmunomodulador y cardioprotector.

REQUERIMIENTOS Y CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS ADECUADOS DE VITAMINA D.

En 2010 desde Estados Unidos se hizo público un informe sobre las necesidades de vitamina D¹⁹. Las recomendaciones diarias están en torno a 600 UI/día (15 µg) para la población en general y 800 UI/día (20 µg) para mayores de 70 años; también alude a la población infantil, niños hasta de 12 meses 400 UI/día (10 µg), y considera que aquellos niños alimentados exclusivamente con leche materna sean suplementados. El objetivo fundamental es evitar problemas óseos. Se ha establecido mantener valores de 25OHD en plasma entre 20-40 ng/ml^{20,21}; aunque no existe unanimidad en este criterio. La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición recomienda conseguir concentraciones séricas entre 20-50 ng/ml. Estos valores mantendrían de forma adecuada la integridad del sistema óseo, inmune y muscular²².

DEFICIENCIA.

La deficiencia de vitamina D es causada por motivos que pueden ser, **extrínsecos**, ingesta inadecuada con la dieta, escasa exposición a la luz solar, el uso de cremas con filtro de radiaciones ultravioletas (factor de protección > 8) e hiperpigmentación cutánea. Las **causas intrínsecas** son por edad avanzada (disminución de la síntesis cutánea de vitamina D), por procesos de malabsorción digestivos, incremento del catabolismo de la vitamina D por fármacos (anticonvulsivantes), en la obesidad (disminución de la biodisponibilidad de vitamina D), por deficiencia de 25-hidroxilación hepática como en la hepatopatía crónica grave/cirrosis hepática y en el deficiencia de 1- hidroxilación renal como en la insuficiencia renal crónica. Existen causas mucho menos frecuentes como la resistencia a la acción de la vitamina D o sus metabolitos⁴ o la pérdida renal de vitamina D. La consecuencia de este déficit está relacionada con la reducción de la absorción de calcio y fósforo (hipocalcemia e hipofosfatemia que producirá un hiperparatiroidismo secundario). Este proceso mantenido en el tiempo conduce a un proceso de desmineralización ósea, osteomalacia en el adulto o raquitismo en la población infantil^{2,4}.

Por contra, también se pueden dar casos de hipervitaminosis (muy poco frecuentes), en general por exceso de ingesta de preparados de vitamina D; ocasionalmente, en circunstancias especiales se pueden prescribir dosis elevadas de vitamina o que el paciente por error las tome (suplementar hasta 50.000 UI/día, cuando el consumo máximo aconsejable es de 4.000 UI/día para la mayoría de la población^{21,23}. La simple exposición al sol, o incrementos en la dieta, no podría producirlo^{17,24}. Los síntomas de intoxicación aguda son: confusión, poliuria, polidipsia, anorexia y debilidad muscular. En casos crónicos se puede ocasionar nefrocalcinosis, desmineralización ósea y dolor osteomuscular.

Epidemiología en España.

En España, a pesar de ser un país meridional y con muchas horas de sol, el déficit de vitamina D es frecuente, según la FAO (Fundación de la Agricultura y Alimentación de las Naciones Unidas), es un problema con importante repercusión, sobre la salud ósea y el organismo en su conjunto; pudiéndose ver afectada hasta un 50% de la población (de entre ellos el mayor grupo de riesgo, son las personas mayores de 70 años y las mujeres posmenopáusicas y osteoporóticas o no, donde mayor es el riesgo de fractura ósea hasta en un 100% de los casos)^{8,25}. A pesar de la latitud sur del país, la población en general hace un escaso y correcto uso de la exposición de la luz solar. ultravioleta.

De acuerdo con lo citado, se recomienda a la población, sobre todo de raza blanca; 15 -20 minutos al día de exposición en cara, brazos y piernas – zonas donde se absorbe mejor la vitamina D-, sin uso de filtros solares, para aquellas personas de raza negra podría tratarse hasta con 30 minutos de exposición⁵.

UTILIDADES ÓSEAS Y EXTRAÓSEAS.

La acción principal de la vitamina D tiene lugar, en la homeostasis entre el calcio y el fósforo sérico, absorción de calcio y remodelado óseo. Mantiene la correcta mineralización del hueso. Como ya se ha comentado, un déficit daría lugar a un raquitismo en niños y osteomalacia en el adulto²⁶. Los valores séricos de 25OHD, independientemente del sexo y de la raza, se relacionan de forma indirecta con una reducción de la densidad ósea. La consecuencia es un incremento de PTH con un aumento de la actividad de los osteoclastos y resorción ósea secundaria, sobre la formación de hueso. Este hecho se asocia con mayor riesgo de fractura no vertebral y de cadera²⁷ e incluso mayor gravedad en éstas²⁸.

Un metaanálisis del grupo Bischoff- Ferrari²⁹ reveló que la suplementación de 700-800 UI/día de vitamina D reducía en un 23 % fracturas no vertebrales, en un 26 % las de fémur; mientras que las dosis menores a 400 UI/día no producían ningún efecto. Más recientes en otros estudios de metaanálisis realizados por el mismo grupo, en el que participaron 30.000 sujetos con suplementación a dosis altas (800-1000 UI/día) se reducía el riesgo de fractura de fémur en un 30 % y en un 40 % la fractura no vertebral.

En cuanto a las utilidades extraóseas de la vitamina D:

- Asma: debido a que la vitamina D regula un gen fundamental en el desarrollo pulmonar; su déficit en madres embarazadas se asocia con mayor incidencia en asma en sus hijos³⁰. Su efecto antiinflamatorio, inmunomodulador y su potencial de acción antimicrobiano, también ayuda a explicar su efecto protector en el asma³¹, además de su efecto sinérgico con los corticoides³².
- Cáncer: la actividad anticancerígena de la vitamina D se ha demostrado para varias neoplasias, sus mecanismos serían: inhibición de la proliferación celular, apoptosis e inhibición de la angiogénesis.
- Enfermedad cardiovascular: la vitamina D, regula la presión arterial al disminuir la expresión del gen de la renina y la síntesis de renina. Esto explica cómo se ha asociado el déficit a una incidencia de hipertensión arterial, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca³³. Estos

- pacientes presentan un riesgo dos veces mayor en complicaciones cardiovasculares³⁴ y hasta un 52% en accidentes isquémicos cerebrales³⁵.
- Diabetes. La vitamina D también tiene receptores en células pancreáticas y ejerce una acción reguladora en el metabolismo de la glucosa. Resultados de metaanálisis donde se suplementan niños con vitamina D y se reduce diabetes tipo I, en 2012 otro metaanálisis, demostró que el déficit se relaciona con 43 % más de incidencia de diabetes y un 62 % progresión de prediabetes.
 - Enfermedades inflamatorias o autoinmunes: algunos estudios han descrito mayor prevalencia en latitudes más altas, lo que sugiere que el déficit de vitamina D pueda estar relacionado con la aparición de enfermedades autoinmune, como esclerosis múltiple o enfermedad del Crohn³⁶. La vitamina D parece tener un papel protector en la artritis reumatoide. En estudios de cohorte con casi 30000 mujeres de entre 55-69 años se observó una incidencia menor, 33 % menos, con suplementos de vitamina D.
 - Infecciones: la vitamina D estimula la producción de catelicidinas (péptido antimicrobiano) y modula la producción de citocinas y cascada antiinflamatoria durante la infección³⁷.
 - Embarazo: la vitamina D juega un papel en la implantación, tolerancia y desarrollo placentario, que ha sido estudiado, que podría explicar la incidencia de ciertas enfermedades en la edad adulta^{38,39}.

METODOLOGÍA:

La memoria del trabajo se realiza con una revisión bibliográfica que indaga en bases de datos tales como, ELSEVIER, PUBMED, MEDLINE, a través de artículos del NIH Public Access y artículos de publicaciones periódicas. Además de consultar algunos libros tales como, Fisiología de Linda S. Costanzo y Bases farmacológicas de la terapéutica de Goodman y Gilman. Como complementación se han realizado búsquedas en el Vademecum 2017 y se han reforzado las búsquedas en Bases de datos como Agencia Española del medicamento y producto sanitario y CIMA (Centro de información on-line de Medicamento de la AEMPS).

RESULTADOS.

En primer lugar quisimos conocer si la suplementación universal de vitamina D a toda la población ofrece algún beneficio clínico, o por el contrario produce efectos no deseables.

Para ello en la revisión bibliográfica realizada escogimos los metaanálisis de la Fundación Cochrane⁴⁰, pioneros en la Medicina Basada en la Evidencia. El objetivo fundamental era si el aporte de vitamina D tiene un efecto positivo sobre la supervivencia. En este extenso metaanálisis nos aporta la siguiente información: en individuos sanos la vitamina D₂, el alfacalcitriol y el calcitriol no demuestran beneficios significativos sobre la supervivencia, a la vez que incrementan el riesgo de hipercalcemia. Sin embargo, la suplementación con vitamina D₃ en pacientes mayores e institucionalizados⁴¹ sí que presenta beneficios con modestos aumentos de la supervivencia y con el efecto secundario de incrementar la nefrolitiasis.

Por otra parte se ha demostrado que administrar vitamina D tanto durante el embarazo, y a pacientes con asma tiene algún beneficio clínico. La vitamina D administrada sola no previene fracturas por osteoporosis, pero sí, cuando se administra junto con calcio.

Tras estos metaanálisis concluyen que la evidencia de administrar vitamina D a toda la población es muy débil por lo que se deben realizar nuevos ensayos clínicos para confirmar esta débil evidencia

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición recomienda tratar con suplementos de vitamina D a pacientes que presenten déficit de vitamina D y elevado riesgo de caídas.

Por otro lado en individuos con osteoporosis parece existir un claro consenso de suplementar con vitamina D. La IOF (Internacional Osteoporosis Foundation) en 2010 recomiendan concentraciones plasmáticas superiores a 30 ng/ml de 25OHD, para ello se requiere suplementación con 800-1000 UI/día (20-25 µg/día), en individuos con osteoporosis, incluso en **población de riesgo refiere incrementar hasta 2000 UI/día**⁴². También la SEIOMM- Sociedad Española de Investigación Ósea del Metabolismo Mineral - recomendaban concentraciones óptimas de 25OHD entre 30-75 ng/ml, y consideran valores patológicos los inferiores a 20ng/ml. De modo que se reconocían valores insuficientes que padecía la población (30% de los jóvenes, 87% de los ancianos institucionalizados). En este documento en cuestión se recomienda, suplementación de 800-1000 UI/ día para ancianos y personas con osteoporosis y de 600-800 UI/día para mujeres posmenopáusicas⁴³

Por tanto, el objetivo terapéutico es corregir el déficit de vitamina D en población con riesgo, fundamentalmente de osteoporosis, de caídas y fracturas, y en pacientes con insuficiencia renal y hepática por la dificultad de hidroxilación, y todo ello sin ocasionar hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipercalciuria, nefrolitiasis o calcificación ectópica.

Existen múltiples preparados farmacéuticos para el tratamiento del déficit de vitamina D. Las preparaciones de vitamina D incluyen: vitamina D₃ – colecalciferol- o 25OHD (calcifediol), alfalcidol (1α-hidroxicolecalciferol), 0,25-1 µg/ día y calcitriol (1,25OHD), 0,25-2 µg/día^{44,45}. Aunque calcitriol es el fármaco de elección, ya que es el metabolito activo y, a diferencia de alfalcidol no requiere a 25-hidroxilación hepática. No obstante, en pacientes con concentraciones bajas de 25OHD es preferible el tratamiento con colecalciferol o calcifediol (enfermos con enfermedad hepática). El calcitriol es el preparado de elección en pacientes con insuficiencia renal. Los tratamientos se suelen presentar asociados con calcio, en forma de carbonato cálcico, pueden contener 1250- 2500 mg y esto puede contener unos 500-1000mg de calcio. O bien, glubionato de calcio, que se encuentra asociado al carbonato. La forma farmacéutica en este caso son comprimidos dispersables.

En casos de hipovitaminosis el tratamiento pautado puede estar en dosis de 800-1000 UI/ día con 1000 mg/ día de calcio, administrado como suplemento o preferiblemente en la dieta. En situaciones especiales como malabsorción, VIH u obesidad puede ser necesario incrementar las dosis hasta doblarlas.

En prevención de raquitismo se puede realizar exposición solar de 30 minutos/día, tres veces a la semana, alimentos fortificados con vitamina D₃ o suplementos de vitamina D₃. En mujeres embarazadas y lactantes se tratará con dosis 600 UI/día. Los tratamientos dependerán de la edad de los niños, en menores de 12 meses dosis 2000 UI/ día, entre 12 meses y 12 años dosis de 2000-6000 UI/día y por encima de 12 años 6000UI/día durante 12 semanas. Las dosis de mantenimiento oscilan entre 400-600 UI/día⁴⁶.

En osteomalacia el tratamiento se basa en administración de calcio en dosis de 1000-2000 mg/día por suplementación o preferiblemente por la dieta y vitamina D₃ entre 800-4000 UI /día. Puede ser útil emplear una dosis previa de carga de 180000 UI/ día. La vitamina D puede administrarse en dosis diarias, semanal o mensual⁴⁷.

CONCLUSIÓN.

- El déficit de vitamina es muy frecuente en nuestro medio, y en todos los grupos de edad.
- Administrar vitamina D a toda la población como suplemento tiene una escasa evidencia científica por lo que debemos esperar nuevos estudios antes para realizarlo.
- Hay poblaciones que claramente se benefician de suplementos de vitamina D.
 - Niños en edades tempranas (2 primeros años)
 - Pacientes con osteoporosis
 - Embarazadas
 - Pacientes mayores de 70 años y sobre todo si están institucionalizados.
 - Para prevenir fracturas siempre asociado a calcio.

- La dosis de vitamina D que se debe administrar es de 800-1000 UI/ día, o sus equivalentes semanales o mensuales.
- Se debe administrar calcifediol excepto en pacientes con insuficiencia renal que deben recibir calcitriol
- Existen múltiples preparados farmacéuticos que permiten administrar vitamina D, diaria, semanal o mensual, sola o acompañada de calcio.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006; 116:2062-72.
2. DeLuca HF. Over view of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1689S.
3. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune disease, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80 Suppl:S 1678-88.
4. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D [consultado 1-3-2016]. Disponible en: <http://uptodate.com>
5. Torres del Pliego E., Nogués Solán X., et al. ¿Cómo utilizar la vitamina D y qué dosis de suplementación sería la más idónea para tener el mejor balance eficacia/seguridad? *Rev. Osteoporos. Metab. Miner.* 2014; 6 (Supl1): S1-4.
6. Gómez de Tejada Romero, M. J., Sosa Henríquez, M., del Pino Montes, J., Jódar Gimeno, E., Quesada Gómez, J. M., Cancelo Hidalgo, M. J., ... & Navarro Ceballos, C. et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 2011; 3 (1), 53-64.
7. Dawson-Hughes B et al. IOF Position Statement: Vitamina D Recommendations for older adults *Osteoporos. Int.* 2010; 21 (7):1.151-1.154.
8. Navarro E et al. Deficiencia de vitamina D en España, ¿Realidad o mito? *Rev. Osteoporos. Metab. Miner.* 2014; 6 (supl1): S5-10.
9. Gómez MJ. Acciones extraóseas de la Vitamina D. *Rev. Osteoporos. Metab. Miner.* 2014; 6 (Supl1): S11-18.
10. Grupo de trabajo de Sociedad Española de investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis posmenopáusica: Guía de Práctica Clínica (SEIOMM). *Rev Clin Esp.* 2003; 203:296-306.
11. Protocolos. Osteoporosis. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). En: Sosa Henríquez M, editor. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna y Scientific Communication Management; 2004.
12. Kanis JA, Torgerson D, Cooper C. Comparison of the European and USA practice guidelines for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab.* 2000; 11:28-32.
13. Linda S.C. Fisiología endocrina. Vitamina D. En: Linda S.C, PhD/Editor. Fisiología. 4ª Ed. Barcelona: Elsevier; 2011.pág 437-39.
14. Friedman P.A. Fármacos que modifican la homeostasis de iones minerales y el recambio óseo. Vitamina D. En: Laurence L.B, PhD/Editor. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª Ed. México D. F: McGraw-Hill; 2012.pág 1280-83
15. Kissmeyer A, Mathiasen IS, Latini S, Binderup L. Pharmacokinetic studies of vitamin D analogues: relationship to vitamin D binding protein (DBP). *Endocrine.* 1995; 3:263-6.
16. Haddad JG. Vitamin D solar rays, the Milky Way, or both? *N Engl J Med.* 1992; 326:1213-5.
17. Binkley N, Novothy R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 2130-5.
18. Bleicher K, Seibel M, Cumming R, Naganathan V. [Abstract] Older Men with Either High or Low Serum 25-hydroxy Vitamin D levels have Significantly Increased Fracture Risk: Results from the Prospective CHAMP Study Congress of the American Society of Bone and Mineral Research, 2012.

19. Institute of Medicine. Report at Glance, Report Brief: Dietary reference intake for calcium and vitamin D, released 11/30/2010 [consultado 1-3-2012]. Disponible en: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx>.
20. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92: 26-32.
21. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:53-8.
22. M. Varsavskya, P. Rozas Moreno, A. Becerra Fernández et al Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64:7-14.
23. Vogiatzi MG, Jacobson- Dickman E, DeBoer MD; Drugs, and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:1132-41.
24. Vogiatzi MG, Jacobson- Dickman E, DeBoer MD; Drugs, and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:1132-41.
25. González-Molero I et al. Vitamin D deficiency in Spain: A population-based cohort study. *Eur. J Clin. Nutr.* 2011; 65 (3): 321-328.
26. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res.* 2009; 24:985-42.
27. Bischoff- Ferrari HA, Willet WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012; 367:40-9.
28. Larrosa M, Gómez A, Casado E, Moreno M, Vázquez I, Orellana C, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 607-14.
29. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta- analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86:1780-90.
30. Zosky GR, Hart PH, Whitehouse AJ, Kusel MM, Ang W, Foong RE, et al. Vitamin D deficiency at 16 to 20 weeks 'gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11:571-7.
31. Kerley CP, Elnazir B, Faul J, Cormican L. Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma. Part 1: A review of potential mechanisms. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015; 32: 60-74.
32. Litonjua AA. Vitamin D and corticosteroids in asthma: synergy, interaction and potential therapeutic effects. *Expert Rev Respir Med.* 2013; 7:101-4.
33. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol.* 2012; 109: 359-63.
34. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; 4: 503-11.
35. Sun Q, Pan A, Hu FB, Manson JE, Rexrode KM. 25-hydroxyvitamin D level and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis. *Stroke.* 2012; 43: 1470-7.
36. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012; 12: 127-36.
37. Gunville CF, Mourani PM, Guinde AA. The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflamm Allergy Drugs Targets.* 2013; 12: 239-45.
38. Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011; 23(6):422-4choff26. [PubMed: 21986726]
39. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr.* 2004; 134:1299-302.

40. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for vitamin D supplementation? Vendramin Mateussil M, Oliveira Cruz Latorraca C, Pozetti Daou J, et al. Sao Paulo Med. J. 2017;135. doi.org/10.1590/1516-3180.2017.0230150817.
41. Bjelakovic G, Gluud L, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane Database of systematic Reviews 2014.
42. Fuleihan Gel-H, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps and the concept of a desirable range. J Bone Miner Res. 2015; 30:1109-13.
43. Shaw NJ. Prevention and treatment of nutritional rickets. J Steroid Biochem Mol Biol. En prensa 2016.
44. CIMA (Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS). <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>.
45. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) <https://www.aemps.gob.es/home.htm>
46. Quesada JM, Jodar E, Sánchez C, Pérez-López F, Díaz-Curiel M, Herrera A, et al. Declaración española sobre la Vitamina D en el manejo de la osteoporosis. Endocrinol Nutr 2007; 54:402-3.
47. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jodar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner 2011; 3:53-64.

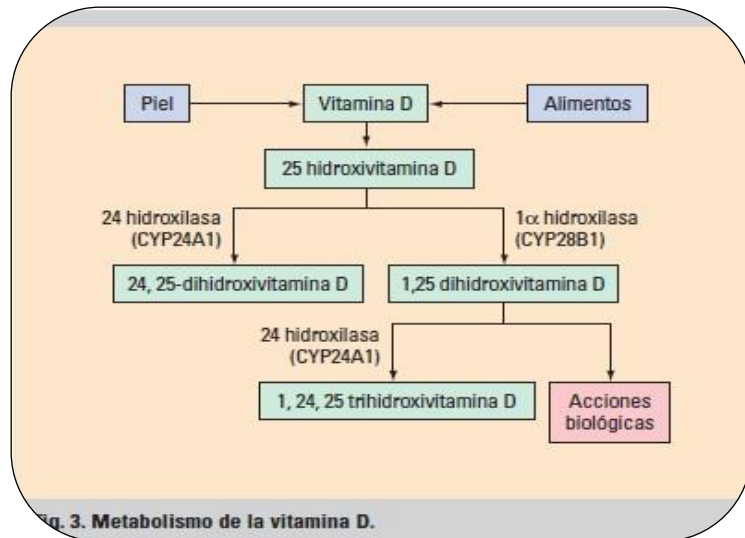
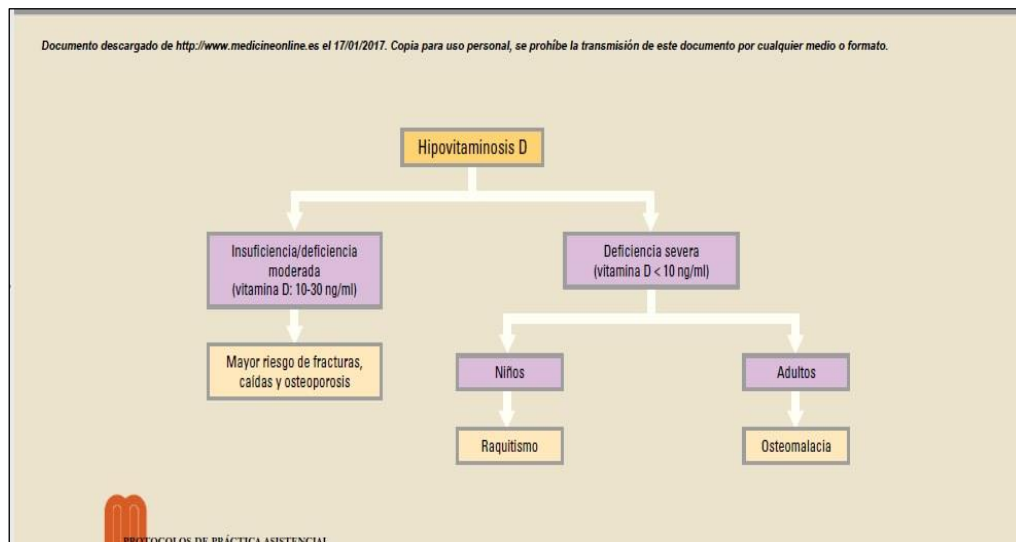


Fig. 3. Metabolismo de la vitamina D.

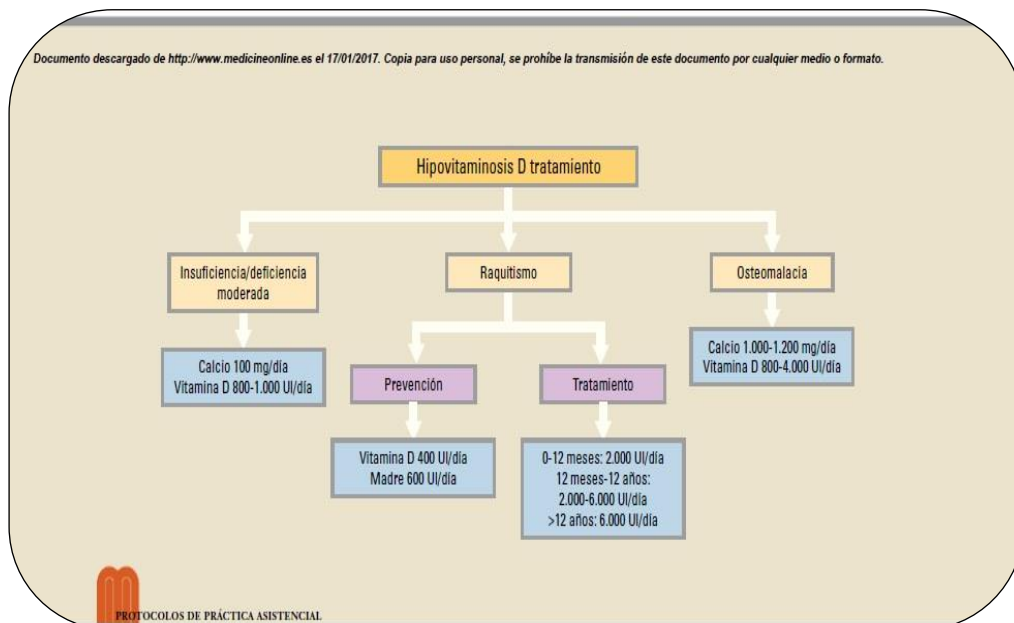
METABOLISMO DE LA VITAMINA D



PROTOCOLOS DE PRÁCTICA ASISTENCIAL

HIPOVITAMINOSIS – ESQUEMA

Documento descargado de <http://www.medicineonline.es> el 17/01/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.



TRATAMIENTOS DE LA HIPOVITAMINOSIS



Universidad
de La Laguna