

Entorno HD

Revisión del estado actual del DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOVITAMINOSIS D



Grupo



Grupo de Trabajo sobre Calcifediol
en las Estrategias Terapéuticas
y de Prevención Sanitaria





Entorno HD

Revisión del estado actual del
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DE LA HIPOVITAMINOSIS D





Título original: Entorno HD. Revisión del estado actual del diagnóstico y tratamiento de la hipovitaminosis D.

© 2019, los autores. Todos los derechos reservados.

ISBN: 978-84-17372-64-4

Depósito legal:M-18605-2019

Realizado por:

Luzán 5, Health Consulting, S.A.

Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14

28027 Madrid

e-mail: luzan@luzan5.es

<http://www.luzan5.es>

Los contenidos expresados reflejan la opinión de los autores. En ningún caso los miembros del comité científico, la editorial, ni el patrocinador de la obra, han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

Los titulares del © se oponen expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).



COORDINADORES CIENTÍFICOS

Dr. Esteban Jódar Gimeno

Especialista en Endocrinología. Hospitales Universitarios Quirón Salud Madrid (Pozuelo, Ruber Juan Bravo, San José).

Dr. Francisco Javier Aguilar del Rey

Especialista en Reumatología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga).

COMITÉ CIENTÍFICO

Dra. Fátima Brañas Baztán

Especialista en Geriátría. Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid).

Dr. Carlos Gómez Alonso

Especialista en Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo).

Dr. Yago González Lama

Especialista en Gastroenterología. Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda, Madrid).

Dr. Jorge Malouf Sierra

Especialista en Medicina Interna. Hospital de Sant Pau (Barcelona).

Dr. Rafael Sánchez Borrego

Especialista en Ginecología. Clínica Diatros (Barcelona).

Dr. Julián Segura de la Morena

Especialista en Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid).

Dr. Jorge Alonso Suárez Pérez

Especialista en Dermatología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga).

Dra. Carmen Valdés y Llorca

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Fuencarral (Madrid).





ÍNDICE

CAPÍTULO 1.	
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 2.	
PAPEL Y METABOLISMO DE LA VITAMINA D	2
2.1. Metabolismo	2
2.1.1. Catabolismo de la hormona D	3
2.2. Fuentes	6
2.2.1. Síntesis lumínica	6
2.2.2. Alimentos y alimentos fortificados	6
2.2.3. Suplementos tipo fármaco	6
CAPÍTULO 3.	
EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPOVITAMINOSIS D	11
3.1. Europa	11
3.2. España	11
3.3. Norteamérica	12
3.4. Resto del mundo	12
CAPÍTULO 4.	
CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D	13
4.1. Introducción	13
4.2. Cáncer	13
4.3. Morbimortalidad cardiovascular	14
4.3.1. Infarto de miocardio	14
4.3.2. Cardiopatía isquémica	15
4.3.3. Hipertensión arterial	15
4.4. Dermatología	15
4.4.1. Psoriasis	15
4.4.2. Melanoma	15
4.4.3. Alopecia	15
4.4.4. Urticaria crónica	15
4.4.5. Dermatitis atópica	16
4.5. Endocrinología	16
4.5.1. Vitamina D y diabetes tipo 2	16
4.5.2. Vitamina D y diabetes tipo 1	16
4.6. Enfermedad renal	16
4.6.1. Enfermedad renal crónica	17
4.6.2. Pacientes en hemodiálisis	17
4.6.3. Pacientes con trasplante renal	18

4.7. Gastroenterología y hepatología	18
4.7.1. Enfermedad inflamatoria intestinal	18
4.7.2. Cirugía bariátrica	19
4.8. Geriátrica	19
4.8.1. Sarcopenia	19
4.8.2. Síndrome de fragilidad	19
4.8.3. Resistencia a la insulina	19
4.8.4. Demencia y Alzheimer	19
4.9. Ginecología	20
4.9.1. Fertilidad	20
4.9.2. Embarazo	20
4.9.3. Lactancia	20
4.10. Osteoporosis	20
4.11. Pediatría	21
4.12. Reumatología	21
4.12.1. Artritis reumatoide	21
4.12.2. Espondiloartritis	21
4.12.3. Lupus eritematoso	21
4.12.4. Síndrome de Sjögren	22
4.12.5. Esclerosis sistémica	22
4.12.6. Enfermedades reumáticas no inflamatorias	22
CAPÍTULO 5.	
MAPA ACTUAL	23
5.1. Métodos de medición de calcidiol en los laboratorios hospitalarios	23
CAPÍTULO 6.	
RECOMENDACIONES ACTUALES SOBRE EL USO DE VITAMINA D Y CALCIFEDIOL	26
6.1. Cuándo está indicado medir los niveles séricos de vitamina D	26
6.2. Niveles de vitamina D. Intervalos de referencia recomendados en distintas unidades de medida	26
6.3. Requerimientos de vitamina D por segmentos de población según la edad	27
6.3.1. Recomendaciones de asociaciones/sociedades o entidades españolas	27
6.3.2. Recomendaciones de vitamina D en otros países	28
6.3.3. Recomendaciones de tratamiento en las diferentes especialidades, consensos, poblaciones y perfiles de paciente	32
6.3.4. Recomendaciones para el seguimiento y mediciones de los niveles de hormona D, calcio, fósforo y hormona paratiroidea	37
CAPÍTULO 7.	
IMPACTO ECONÓMICO DEL USO DE HORMONA D	38
CAPÍTULO 8.	
CONTROVERSIAS SOBRE LOS BENEFICIOS DE LA VITAMINA D	40
BIBLIOGRAFÍA	43



CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

La historia “moderna” de la vitamina D se inicia en los años veinte con las observaciones publicadas por Steenbock y Black del efecto antirraquítico de la exposición solar. En ese momento, Goldblatt y Soames ya habían identificado que la exposición a la luz del sol o a los rayos ultravioleta del 7-dehidrocolesterol de la piel producía una sustancia equivalente a la vitamina liposoluble. Este fue un hito clave para establecer la importancia de la vitamina D como regulador de la homeostasis mineral. Pocos años más tarde, la observación de los beneficios de dicha exposición solar en el tratamiento de la tuberculosis realizada por Alfred Masten —antes de la aparición de los antibióticos— fue el punto de partida del conocimiento actual de los efectos pleiotrópicos, incluyendo los inmunológicos, de la vitamina D¹⁻³.

En los últimos 20 años se ha descubierto que el 3% del genoma humano está regulado directa o indirectamente por la vitamina D, también denominada calcifediol, calcitriol, calcidiol o colecalciferol, y que el 66% de los adultos presenta niveles de insuficiencia de vitamina D. Por otra parte, el descubrimiento de la presencia de receptores nucleares de la vitamina D en numerosos tejidos, los diferentes polimorfismos del gen regulador de dichos receptores, la expresión de actividad 1-alfa-hidroxilasa extrarrenal junto con el impacto que pueden tener la dieta, el estilo de vida, la situación geográfica, la coloración de la

piel y numerosas situaciones clínicas, han generado numerosos estudios de asociación de la hipovitaminosis D con muchas enfermedades, incluso se ha sugerido que la mortalidad total se reduciría hasta en un 7% si se alcanzaran niveles adecuados de vitamina D⁴. El déficit de vitamina D, cuya incidencia se estima entre el 37-50% de la población sana⁵⁻⁷, tiene un número considerable de repercusiones, de diverso alcance, sobre la salud⁸. En los últimos años, en particular, se ha observado un aumento de la prevalencia del déficit de vitamina D especialmente importante en la población anciana y con enfermedad renal crónica⁹, pero también significativo en otros grupos de edad, como los niños de 0-3 años¹⁰ y en pacientes con otras patologías en distintas áreas terapéuticas, como la reumatología¹¹, la endocrinología¹² y la gastroenterología¹³, entre otras. Más allá de las ya reconocidas implicaciones de la vitamina D en el metabolismo óseo, más recientemente ha crecido el interés entre la comunidad científica por investigar la relación de la vitamina D con el cáncer⁴, la diabetes¹⁴, la enfermedad vascular¹⁵ e, incluso, aspectos relacionados con la regulación del sistema inmunitario^{16,17}. Este proceso ha evolucionado de forma paralela con la consiguiente controversia respecto al equilibrio entre las evidencias existentes sobre los beneficios óseos de la vitamina D y los beneficios extraóseos junto con la posible aparición de efectos adversos con la administración de dosis altas¹⁸.

CAPÍTULO 2

PAPEL Y METABOLISMO DE LA VITAMINA D

2.1. METABOLISMO

La vitamina D no es una vitamina en el sentido estricto de la palabra. No es un componente esencial de la dieta, y es perfectamente posible, en la mayoría de los lugares, obtenerla a través de la exposición al sol, ya que se sintetiza en la piel por la influencia de los rayos ultravioleta (UV) solares. Para ser funcional precisa de dos hidroxilaciones: una en el hígado, donde se convierte en 25(OH)D (**Figura 1**) y la otra principalmente en el túbulo renal, pero también en sitios extrarrenales como son las células inmunitarias y el cerebro, donde se convierte en 1,25 dihidroxivitamina D₃ -1,25(OH)₂D- o calcitriol, la verdadera hormona D, con acciones fisiológicas en los individuos de todas las edades (**Tabla 1**). La función fisiológica

más conocida de esta hormona es la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo, a fin de mantener las concentraciones de estos iones estables en sangre, y la mineralización adecuada del esqueleto¹⁹ (**Figura 2**).

Se denomina vitamina D o calciferol a un grupo de secoesteroles liposolubles, cuyas dos formas mayoritarias son la vitamina D₂, o ergocalciferol, y la vitamina D₃, o colecalciferol. La primera forma de vitamina D se produce por irradiación UV de levaduras u hongos, o bien se encuentra en vegetales contaminados con los anteriores²⁰. La segunda forma, que es la mayoritaria en los animales, se sintetiza en la piel a partir de 7-dehidrocolesterol durante la exposición a la luz solar mediante la acción de la radiación UVB (290-315 nm)^{21,22}.

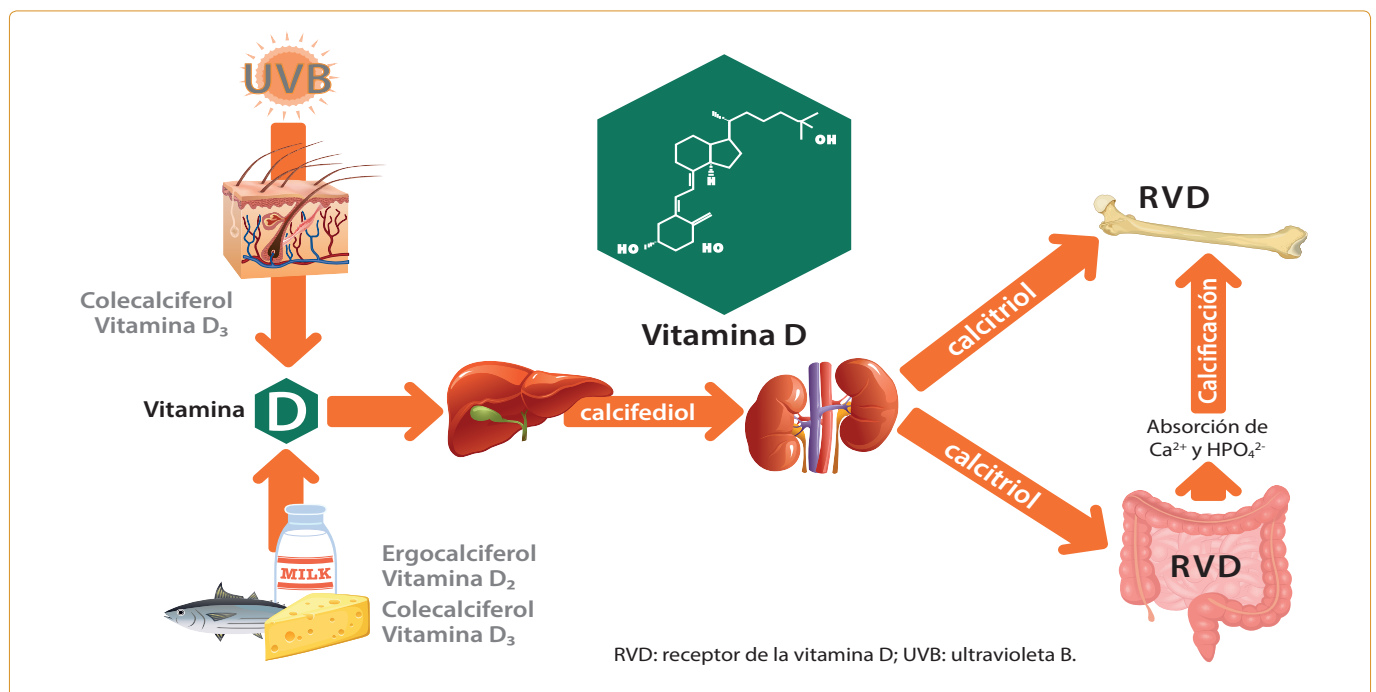


Figura 1. Metabolismo de la vitamina D. Adaptado de AdvanceD. Madrid: Luzán 5 Health Consulting; 2018.


Tabla 1. Metabolitos de la vitamina D. Adaptado de ³³

Nombre	Abreviatura	Función
Colecalciferol Vitamina D ₃	CC D ₃	Sustrato inactivo
Calcifediol Calcidiol 25-hidroxicolecalciferol 25-hidroxitamina D ₃	25-(OH)-D ₃	Mide la reserva
Calcitriol 1,25-dihidroxitamina D ₃ Vitamina D ₃ activa	1,25(OH) ₂ D ₃	Metabolito activo

Rápidamente se forma la previtamina D₃ (o precolecalciferol), seguido de una isomerización térmica que forma la vitamina D₃. La irradiación también puede dar lugar a los compuestos inactivos lumisterol, taquisterol y suprasterol I y II²³, lo cual impedirá un exceso de síntesis de vitamina D₃ por exposición solar prolongada. La previtamina D₃ puede revertir hacia 7-dehidrocolesterol cuando aumentan los niveles de la previtamina, y el lumisterol puede transformarse en previtamina D₃ cuando disminuyen los niveles de esta²³.

Asimismo, el coleciferol también puede obtenerse de la dieta, principalmente a partir de pescados, huevos y lácteos. Su absorción se produce en el intestino delgado y depende de la presencia de otras moléculas grasas, así como de la acción de ácidos biliares²⁴. Una vez absorbido, se incorpora a los quilomicrones y alcanza la circulación sanguínea, vía circulación linfática. Una parte de la vitamina D presente en los quilomicrones se almacena como coleciferol o se metaboliza en tejidos periféricos como el tejido adiposo o el músculo esquelético. Otra parte es transportada mediante la proteína transportadora de vitamina D para alcanzar el hígado, donde se inicia su metabolismo^{24,25}.

Con independencia de su origen, la vitamina D requiere transformación metabólica para ser activa. Así, en el hígado sufre la primera hidroxilación mediante la 25-hidroxilasa formando la 25-hidroxitamina D₃ -25(OH)D-, también denominada calcifediol y calcidiol. Después de este penúltimo paso del proceso de metabolización, la 25(OH)D es transportada hasta el riñón y otros tejidos, donde es nuevamente hidroxilada mediante la 1-hidroxilasa. El resultado de este último proceso es el metabolito activo 1,25-dihidroxitamina

D -1,25(OH)₂D- o calcitriol, que es el responsable de la mayoría de las acciones de la vitamina D²⁶⁻²⁸.

Concretamente, ejerce su función biológica mediante la interacción con el receptor nuclear de vitamina D. Esta unión induce un cambio conformacional en la proteína receptora que permite la heterodimerización con el receptor de ácido retinoico, que se une en el ADN modulando la expresión de más de 900 genes^{22,29}. Los metabolitos de la vitamina D, incluyendo 25(OH)D y 1,25(OH)₂D, circulan en la sangre transportados mediante proteínas (*vitamin D-binding protein*) (85%) y por albúmina (15%)³⁰.

La familia de los citocromos P450 desempeña un papel muy importante en el metabolismo de la vitamina D. Los CYP2R1, CYP27A1 y CYP3A4 son los responsables de la 25-hidroxilación de la vitamina D en el hígado y CYP27B1 de la 1 α-hidroxilación de la 25(OH)D. Se ha propuesto que la CYP2R1 presenta una acción clave en el proceso de la hidroxilación, ya que pacientes homocigotos que presentan mutaciones en este gen tienen signos clínicos y bioquímicos de deficiencia de vitamina D³¹.

2.1.1. Catabolismo de la hormona D

La síntesis cutánea y el aporte alimenticio representan las dos rutas anabólicas principales para explicar el estado de repleción y situaciones de déficit de vitamina D³². Sin embargo, el catabolismo de la vitamina D tiene un papel fundamental en determinadas situaciones, protegiéndonos de forma natural de la posible sobreexposición de esta vitamina.

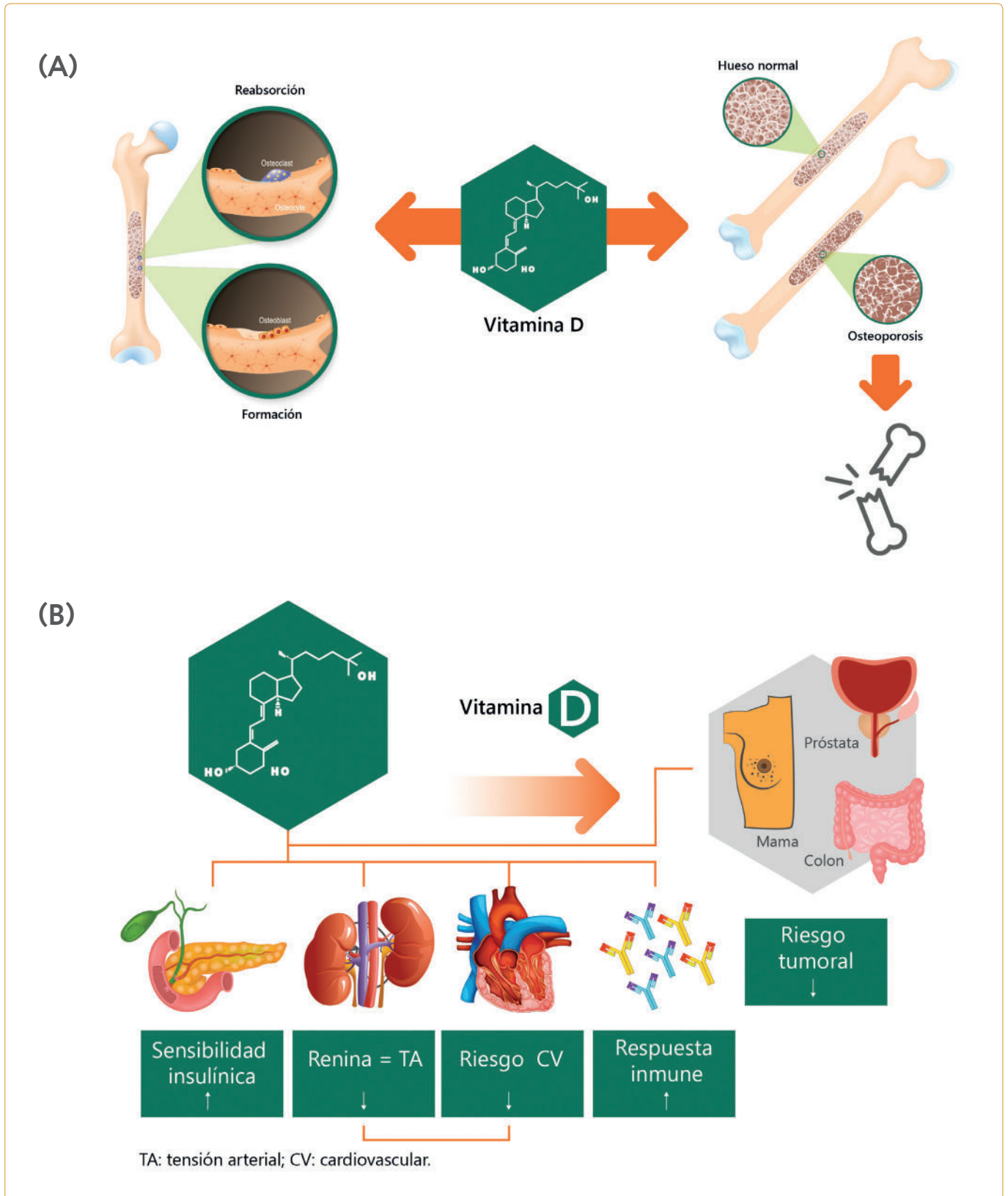


Figura 2. Efectos óseos (A) y extraóseos (B) de la vitamina D. Adaptado de AdvanceD. Madrid: Luzán 5 Health Consulting; 2018.



En primer lugar, como se ha mencionado en el apartado anterior, en el proceso de fotobiogénesis de la vitamina D, después de la conversión de 7-dehidrocolesterol en precalciferol, la propia radiación UV puede degradar este último compuesto en las formas inactivas taquicolesterol y lumisterol. Mediante este fenómeno, se evita hipervitaminosis por exceso de exposición solar³³. En este sentido, en poblaciones con elevada exposición solar no se han detectado concentraciones de 25(OH)D superiores a 60 ng/ml²⁹⁴.

Además, una vez la vitamina D está formada, su inactivación se lleva a cabo principalmente en el riñón mediante la enzima mitocondrial 24-hidroxilasa³⁵. Esta enzima es capaz de catalizar múltiples hidroxilaciones en los carbonos C-24 y C-23 de la cadena lateral tanto de la 25(OH)D como de la 1,25-(OH)₂D, siendo esta última el sustrato preferido^{31,35}. Por un lado, esta enzima es capaz de producir 1,24,25(OH)₃D, que después dará lugar a la formación de su forma inactiva, el ácido calcitroico³⁵. Por otro lado, la enzima 24-hidroxilasa puede actuar sobre 25(OH)D para formar 24,25(OH)D, y así disminuir la cantidad de 25(OH)D disponible para la 1 α -hidroxilación³¹.

El CYP24A1, expresado en muchos tejidos³⁰, es la única 24-hidroxilasa establecida relacionada con el metabolismo de la vitamina D. Esta enzima tiene una actividad tanto de 24-hidroxilasa como de 23-hidroxilasa, cuya proporción depende de la especie²⁹⁵, detectándose en humanos las dos acciones³⁴. La vía 24-hidroxilasa da como resultado el ácido calcitroico, biológicamente inactivo, mientras que la vía 23-hidroxilasa termina produciendo la lactona 1,25-26,23^{34,35}. Esta enzima está ampliamente regulada: activada por FGF-23, 1,25(OH)₂D e inactivada por los niveles de PTH²⁹⁶. Finalmente, los metabolitos inactivos de la vitamina D se expulsan mayoritariamente por vía biliar en un ciclo enterohepático, o se excretan por vía renal, en menor medida (< 5%)²⁴.

El metabolismo de la vitamina D viene controlado por la hormona paratiroidea (PTH). Cuando hay deficiencia de vitamina D o los niveles de calcio son bajos, se produce un incremento de PTH que actúa aumentando la síntesis de calcitriol. Por el contrario, cuando hay suficiente 1,25(OH)₂D o los niveles de calcemia están elevados, hay una disminución de los niveles de PTH y se inhibe la 1 α -hidroxilasa para reducir así los niveles de calcitriol²⁴.

Estos últimos años se han relacionado las variaciones étnicas en los valores de vitamina D, con diferencias genéticas de diversos factores que condicionan las rutas metabólicas de esta vitamina: desde polimorfismos en el gen que codifica la proteína transportadora de la vitamina D, hasta mutaciones en las diferentes enzimas que activan o catabolizan la vitamina D³⁶. Concretamente, se han asociado diferencias en el gen que codifica la proteína transportadora de la vitamina D con diferencias en los niveles séricos de 25(OH)D de la población americana de origen caucásico, africano y en la población hispana³⁷. En este sentido, los polimorfismos que codifican una mayor expresión de la proteína podrían relacionarse con niveles inferiores de 25(OH)D, sin mostrarse diferencias en su fracción libre o en 1,25(OH)₂D.

Además, también se han detectado mutaciones en el sistema de enzimas del grupo de citocromos P450 que intervienen en el metabolismo de la vitamina D: 25-hidroxilasa (CYP2R1; CYP27A1), 1 α -hidroxilasa (CYP27B1) y 24-hidroxilasa (CYP24A1)⁸. Sus mutaciones inhiben o inducen la sobreexpresión de la enzima y se han asociado a raquitismo o hipercalcemia. En referencia a la 25-hidroxilasa, se han relacionado diferentes haplotipos de CYP2R1 con una mayor o menor concentración de 25(OH)D sérica^{36,38}. Por otro lado, también se han observado diferencias en la enzima inactivante de la vitamina D, la 24-hidroxilasa, entre la población de origen africano y caucásicos, sugiriendo la compensación de la vitamina a través de alargar su vida media³⁹.

Asimismo, existen evidencias de que ciertos fármacos alteran el metabolismo de la vitamina D, interfiriendo en su absorción, en las enzimas del sistema hormonal de esta vitamina o en la producción de la proteína transportadora de la vitamina D. En primer lugar, actuando en la absorción de la vitamina D, distinguimos los secuestradores de ácidos biliares (colestiramina y colestipol) y los inhibidores de lipasas (orlistat). En segundo lugar, actuando en las enzimas responsables del metabolismo de la vitamina D, encontramos las estatinas (atorvastatina, lovastatina y simvastatina compiten por la actividad de CYP3A4), los antimicrobianos (rifampicina induce CYP3A4; isoniazida inhibe CYP3A4), los antiépilépticos (fenobarbital y carbamazepina inhiben CYP2R1), los antifúngicos (ketconazol o fluconazol inhiben CYP27B1), los agentes inmunosupresores (ciclosporina inhibe CYP27A1 y disminuye la expresión del receptor de vitamina D tacrolimus compete por CYP3A4), entre otros⁴⁰⁻⁴³.

2.2. FUENTES

2.2.1. Síntesis lumínica

Un 90% de la vitamina D₃ circulante se sintetiza en la piel⁴⁴. Mediante una exposición solar suficiente (que sería aquella capaz de causar un mínimo eritema cutáneo) se producirán, en 24 horas, entre 250 y 500 µg de vitamina D₃ circulante. El tiempo de exposición necesario para producir esta cantidad de vitamina D está estrechamente relacionado con la pigmentación de la piel de las distintas razas: cuanto mayor es la pigmentación, menor cantidad de vitamina D se formará por tiempo de exposición⁴⁵. Así, por ejemplo, personas de etnia indio-asiática o afroamericana requieren 3 o 10 veces más tiempo de exposición solar, respectivamente, para obtener las mismas cantidades de vitamina D que otras de piel clara^{45,297}.

Los factores que pueden modificar la intensidad de la exposición al sol, como la hora del día, la estación del año, la latitud, el uso de filtros solares y la forma de vestir, condicionan la síntesis cutánea de vitamina D^{45,297}. En algunos países, la incidencia lumínica es escasa durante largos períodos del año. Aunque no hay diferencias geográficas destacables en España, también se registran niveles de insolación más bajos en algunas áreas geográficas concretas, como el noroeste peninsular. Además, la edad es otro factor determinante en la reducción de la capacidad de síntesis dérmica de vitamina D⁴⁶.

2.2.2. Alimentos y alimentos fortificados

La síntesis cutánea no es la única forma en que el organismo obtiene vitamina D, ya que esta se encuentra también en muchos alimentos, tanto de origen vegetal (ergocalciferol) como animal (colecalfiferol). Un 10% de la vitamina D se adquiere a través de la dieta, siendo los alimentos principales el pescado azul, la yema del huevo y la mantequilla. Asimismo, el hígado y otras vísceras también son fuentes ricas de vitamina D, pero su consumo es reducido. Además, a pesar de que la vitamina D se conserva de forma muy estable en los alimentos, en general, su aporte es muy bajo^{17,47}.

En consecuencia, enriquecer, o fortificar, con colecalfiferol sin o con calcio los alimentos básicos como son los lácteos y los cereales es práctica habitual en

muchos países donde la dieta está fundamentalmente constituida por alimentos funcionales. En general, se fortifican con ergocalciferol o colecalfiferol^{17,47}.

Hay dos formas principales de fortificar los alimentos. La primera consiste en enriquecer de forma exógena con colecalfiferol directamente los alimentos que se van a consumir. Es decir, simplemente añadir colecalfiferol, por ejemplo, a la leche. El segundo, también llamado “biofortificación”, consiste en aumentar el contenido en vitamina D de estos alimentos sin una adición exógena directa de esta. Algunos ejemplos de “biofortificación” son alimentar a las gallinas productoras de huevos con pienso enriquecido con vitamina D –y/o 25(OH)D– o aumentar los niveles de vitamina D en el pienso de los peces de piscifactoría para que la carne de estos tenga un mayor contenido en vitamina D⁴⁷.

En algunos países, esta fortificación es obligatoria y las etiquetas de estos productos deben indicar claramente tanto las cantidades como el porcentaje de consumo recomendado diario. Sin embargo, y a pesar de que se ha demostrado que es beneficioso para la salud, la aplicación y el consumo de estos alimentos enriquecidos es muy variable¹⁷, con experiencias problemáticas en el pasado y la necesidad de considerar los inconvenientes de su aplicación⁴⁸. Aun así, hay estudios que demuestran que fortificar alimentos con colecalfiferol es beneficioso desde un punto de vista farmacoeconómico, como se observó en un estudio realizado en Alemania, que mostró un ahorro de 365 millones de euros al año gracias a la reducción de los costes por fracturas en comparación con una inversión de 42 millones de euros en la implementación de un programa de fortificación de alimentos con vitamina D y calcio⁴⁷.

2.2.3. Suplementos tipo fármaco⁴⁹

Los suplementos de vitamina D considerados fármacos que se comercializan actualmente en España son el colecalfiferol (vitamina D₃), el ergocalciferol (vitamina D₂) y el calcifediol –25(OH)D–.

El colecalfiferol es el que cuenta con un mayor número de presentaciones farmacéuticas distintas. Estas incluyen diferentes dosis (desde 220 UI hasta 100.000 UI), formas farmacéuticas (comprimidos, comprimidos masticables, comprimidos bucodispersables, eferves-



centes, gotas orales en solución, solución oral, polvo para solución inyectable y para perfusión) y existen con colecalciferol solo o en combinación con otros principios activos (alendronato sódico, calcio carbonato, vitaminas, entre otros) (**Tabla 2**).

Hay tres presentaciones distintas con calcitriol: una solución inyectable, cápsulas blandas y una pomada, todas ellas con este metabolito activo de la vitamina D como único constituyente (**Tabla 3**).

Por último, existen cuatro presentaciones diferentes con el principio activo calcifediol, entre las que se incluyen: solución oral, gotas orales en solución y cápsulas blandas. Todas ellas sin combinación con otros principios activos (**Tabla 4**).

De todas las opciones disponibles, las que se usan para tratar el déficit de vitamina D son las que aparecen en la **Tabla 5** (aunque recientemente se ha comercializado un nuevo calciferol denominado Videsil®).

Tabla 2. Formas farmacéuticas con colecalciferol. Adaptado de ⁴⁹

Nombre del medicamento (®)	Dosis	Forma farmacéutica	Combinación
Ácido alendrónico/colecalciferol semanal Sandoz	5.600 UI	Comprimidos	Alendronato sodio trihidrato
Calcio/vitamina D ₃ Sandoz	880 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Elevit	500 UI	Comprimidos recubiertos con película	Vitamina A, tiamina, hidrocloreuro, riboflavina, nicotinamida, pantotenato calcio, piridoxina hidrocloreuro, ácido fólico, cianocobalamina, ascórbico ácido todo-rac-alfa-tocoferilo acetato de, calcio, cobre, hierro, magnesio, manganeso, fosforo, zinc, biotina
Fosavance	2.800 UI	Comprimidos	Ácido alendrónico
Fosavance	5.600 UI	Comprimidos	Ácido alendrónico
Lunafem	400 UI	Cápsulas blandas	Vitaminas A, B ₁ , B ₂ , B ₆ , B ₁₂ , C, E, niacina, ácido fólico, zinc óxido, calcio carbonato, fumarato hierro
Videsil	25.000 UI 50.000 UI 100.000 UI	Viales monodosis por vía oral	
Ácido alendrónico/colecalciferol Ratiopharm	2.800 UI-5.600 UI	Comprimidos	Alendronato sodio monohidrato
Ácido alendrónico/colecalciferol semanal Aristo	2.800 UI	Comprimidos	Alendronato sodio trihidrato
Ácido alendrónico/colecalciferol semanal Aurovitas	2.800 UI-5.600 UI	Comprimidos	Alendronato sodio trihidrato
Ácido alendrónico/colecalciferol semanal Bluepharma	2.800 UI-5.600 UI	Comprimidos	Alendrónico ácido
Ácido alendrónico/colecalciferol semanal Kern Pharma	2.800 UI-5.600 UI	Comprimidos	Alendronato sodio trihidrato
Ácido alendrónico/colecalciferol semanal Lorien	2.800 UI-5.600 UI	Comprimidos	Alendronato sodio trihidrato
Ácido alendrónico/colecalciferol semanal Qualigen	2.800 UI-5.600 UI	Comprimidos	Alendronato sodio
Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen	2.800 UI-5.600 UI	Comprimidos	Alendronato sodio monohidrato

Tabla 2. Formas farmacéuticas con colecalciferol. Adaptado de ⁴⁹ (Cont.)

Nombre del medicamento (®)	Dosis	Forma farmacéutica	Combinación
Adiaval	880 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Bonesil D Flas	400 UI	Comprimidos bucodispersables	Calcio carbonato
Cadelius	1.000 UI	Comprimidos bucodispersables	Calcio carbonato
Calcial D	400 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Calcio D Isdín	400 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Calcio/vitamina D ₃ Aristo	400 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Calcio/vitamina D ₃ Kern Pharma	400 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Calcio/vitamina D ₃ Rovi	880 UI-1.000 UI	Comprimidos efervescentes-comprimidos masticables	Calcio carbonato
Calciumosteo D	400 UI-880 UI	Comprimidos efervescentes	Calcio carbonato y lactogluconato calcio
Calodis	880 UI	Comprimidos efervescentes	Calcio carbonato
Carbocal D	400 UI	Comprimidos	Calcio carbonato
Carbonato cálcico/colecalciferol Cinfa	400 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Carbonato cálcico/colecalciferol Normon	400 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Cimascal D forte	400 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Cimascal D forte flas	400 UI	Comprimidos bucodispersables	Calcio carbonato
Deltius	10.000 UI/ml	Viales monodosis por vía oral	
Deltius	25.000 UI/2,5 ml	Solución oral	
Demilos	1.000 UI	Comprimidos bucodispersables	Calcio carbonato
Disnal	400 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Divisun	800 UI	Comprimidos	
Hidropolivit A mineral	400 UI	Comprimidos masticables	Retinol, riboflavina, acetato de todo-rac-alfa-tocoferilo, piridoxina, ácido ascórbico, nicotinamida, biotina, fósforo, fosfato calcio, óxido magnesio, hierro, cobre carbonato, magnesio carbonato, zinc óxido, flúor, yodo, molibdeno


Tabla 2. Formas farmacéuticas con colecalciferol. Adaptado de ⁴⁹ (Cont.)

Nombre del medicamento (®)	Dosis	Forma farmacéutica	Combinación
Hidropolivit gotas orales	600 UI	Gotas orales en solución	Ácido ascórbico, acetato de todo-rac-alfa-tocoferilo, retinol, piridoxina hidrocloreto, nicotinamida, biotina, riboflavina
Ideos unidía	880 UI	Granulado efervescente	Calcio carbonato
Ideos	400 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Mastical D	400 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Mastical D unidía	800 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Mastical D	400 UI-800 UI-1.000 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Micaldeos	1.000 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Natecal D	400 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Natecal D flas	400 UI	Comprimidos bucodispersables	Calcio carbonato
Osmille D	1.000 UI	Comprimidos bucodispersables	Calcio carbonato
Osvical D	400 UI	Granulado efervescente	Pidolato calcio
Veriscal D	400 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Veriscal D flas	400 UI	Comprimidos bucodispersables	Calcio carbonato
Videsil	25.000 UI-50.000 UI-100.000 UI	Viales monodosis por vía oral	
Vitamina D ₃ Kern Pharma	2.000 UI/ml	Viales monodosis por vía oral	
Carbocal D	400 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Cernevit	220 UI	Polvo para solución inyectable y para perfusión	Nicotinamida, dexpantenol, fólico ácido, todo-alfa-tocoferol, piridoxina hidrocloreto, biotina, cianocobalamina, cocarboxilasa, riboflavina fosfato sodio, ascórbico ácido, retinol palmitato
Ostine	400 UI	Comprimidos masticables	Calcio carbonato
Adrovanse	2.800 UI	Comprimidos	Alendronato sodio trihidrato
Adrovanse	5.600 UI	Comprimidos	Alendronato sodio trihidrato

Tabla 3. Formas farmacéuticas con calcitriol -1,25(OH)₂D-. Adaptado de ⁴⁹

Nombre del medicamento (®)	Dosis	Forma farmacéutica
Calcitriol Kern Pharma	1 µg/ml (40 UI/ml)	Solución inyectable
Rocaltrol	0,25-0,5 µg (10-20 UI)	Cápsulas blandas
Silkis	3 µg/g (120 UI/g)	Pomada

Tabla 4. Formas farmacéuticas con calcifediol. Adaptado de ⁴⁹

Nombre del medicamento	Dosis	Forma farmacéutica
Hidroferol choque	3 mg (180.000 UI)	Ampolla monodosis por vía oral
Hidroferol	0,1 mg/ml (240 UI)	Gotas orales
Hidroferol cápsulas blandas	0,266 mg (15.960 UI)	Cápsulas blandas
Hidroferol ampollas	0,266 mg (15.960 UI)	Vía oral

Tabla 5. Presentaciones de vitamina D disponibles. Adaptado de ⁵⁰

Fármaco	Nombre	Dosis	Presentación
Colecalciferol (vitamina D ₃)	Deltius Vitamina D ₃ Kern Pharma	25.000 UI/2,5 ml 20.000 UI/10 ml (1 gota = 66 UI)	Viales monodosis Envase de 10 o 30 ml
Calcifediol (25OH vitamina D)	Hidroferol Hidroferol gotas	16.000 UI 0,1 mg/ml (1 gota = 240 UI)	Viales monodosis o cápsulas blandas Envase de 10 o 20 ml



CAPÍTULO 3

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPOVITAMINOSIS D

3.1. EUROPA

La estimación de la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en la Unión Europea es de una gran dificultad, debido a la elevada variabilidad de las técnicas utilizadas en la medición de 25(OH)D⁵¹. Sin embargo, la aplicación de los protocolos desarrollados por el *Vitamin D Standardization Program* (VDSP) ha sido de gran importancia para estandarizar los niveles de 25(OH)D a lo largo del tiempo, ubicación y procedimiento de laboratorio utilizado⁷. En este sentido, la aplicación de dicho protocolo para la medición de 25(OH)D en muestras obtenidas de la *Irish National Adult Nutrition Survey*, y considerando deficiencia de vitamina D en valores inferiores a 0,12 ng/ml –de acuerdo con el US Institute of Medicine^{52–}, mostró niveles de prevalencia próximos al 11%.

En otros estudios posteriores se obtuvieron datos globales similares. Se observaron diferencias sustanciales entre distintos países como Alemania, Irlanda y el Reino Unido, donde las prevalencias variaron de 12,5-15,2% a 12,3% y 22%, respectivamente⁵³. La variabilidad entre varones y mujeres no fue significativa. Esta variabilidad se refleja en un reciente estudio de cohortes realizado en Inglaterra, que mostró tasas de deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml) del 27% en mujeres de piel blanca embarazadas. En este mismo estudio, el 24% de los niños presentó también niveles séricos insuficientes de 25(OH)D (25-50 nmol/l)⁵⁴.

En general, la mayor parte de los estudios relativos a la ingesta de colesterciferol en niños europeos muestran que dicha ingesta es inferior a 10 µg/día (400 UI/día) y que esta se reduce durante el segundo año de vida, con valores situados en torno a 5 µg/día (200 UI/día) (rango 180-416 UI/día). A partir de edades superiores se sitúa alrededor de 2 µg/día (80 UI/día)^{10,55}.

3.2. ESPAÑA

En España, la hipovitaminosis D tiene también un alta prevalencia que no parece justificada, dado el alto grado de insolación. Un ejemplo de esta aparente contradicción es un estudio con adultos jóvenes (alumnos de Medicina de una universidad de Canarias), donde se observó que aproximadamente el 65% de estos presentaban valores de 25(OH)D por debajo de los niveles óptimos (30 ng/ml).

Otro estudio, transversal y descriptivo, realizado para determinar el valor de hipovitaminosis D en mujeres adultas sanas tratadas en Atención Primaria de entre 15 y 50 años, mostró que el 100% tenía valores de 25(OH)D < 40 ng/ml⁵⁶. Además, se ha descrito que la prevalencia de deficiencia de vitamina D en las personas mayores es más alta en los meses de verano. Estos resultados se han relacionado con el hecho de que durante los meses cálidos los ancianos evitan el sol, por estar más frescos en casa y para prevenir el cáncer de piel⁵⁷.

En las mujeres postmenopáusicas, la prevalencia de deficiencia de vitamina D es superior al 60% y la de insuficiencia es del 84%¹⁷.

Estas ingestas fueron insuficientes para cubrir los requerimientos en prácticamente la totalidad de estas poblaciones. Hasta los 3 años de edad, la principal fuente de vitamina D fueron los preparados infantiles⁵⁸.

Por lo tanto, existen evidencias suficientes para sugerir que hay una deficiencia de vitamina D en todos los grupos de población en España. Las tasas de deficiencia oscilan desde el 30% en jóvenes hasta al 87% en ancianos^{59,60}. Aunque la exposición de sol durante el año es abundante, se ha propuesto la falta de suplementación o fortificación de los alimentos como uno

de los problemas principales. Asimismo, la contaminación, la oblicuidad de los rayos solares, el color de la piel y la utilización de protectores solares podrían dificultar la formación de vitamina D⁶¹.

3.3. NORTEAMÉRICA

En los Estados Unidos (EE.UU.) se observó que la prevalencia global de la deficiencia de vitamina D $-25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ alcanza el 36%, mientras que oscila entre el 27 y el 91% en mujeres embarazadas⁶². Esta prevalencia entre la población general es incluso mayor (61%) en Canadá, territorio con un menor índice de insolación que el de los EE.UU. Sin embargo, en Canadá, y con las mismas condiciones lumínicas, la tasa de prevalencia de este déficit entre las mujeres embarazadas oscila entre el 39 y el 65%⁶². Este es otro ejemplo de la gran variabilidad de la prevalencia de la deficiencia de vitamina D, no solo en Europa, sino también en Norteamérica.

3.4. RESTO DEL MUNDO

A nivel mundial, en 2014 se publicó una revisión sistemática del estado de la vitamina D, donde se detectó que el 88,1% de las muestras evaluadas presentaban niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ inferiores a 30 ng/ml, el 37,3% inferiores a 20 ng/ml y un 6,7% por debajo de 10 ng/ml^{57,298}, sin encontrarse diferencias entre niños/adolescentes, adultos y ancianos⁵⁷. Sin embargo, en el análisis de estratos geográficos se obtuvieron valores bajos de $25(\text{OH})\text{D}$ en la región Asia/Pacífico en el grupo de niños/adolescentes, seguramente debido a una ingesta baja de calcio y a una exposición solar limitada²⁹⁹.

Concretamente, en algunos países grandes de Asia como Irán o India la preocupación por la problemática causada por el déficit de vitamina D ha llevado a la realización de revisiones y metaanálisis sistemáticos muy recientes. En una de estas revisiones, realizada utilizando un modelo de efecto aleatorizado por un grupo de investigadores de Irán, mostró una alta prevalencia de déficit de vitamina D en distintos grupos de la población que, además, era significativamente diferente en cuanto a la distribución geográfica ($p = 0,023$). Entre los varones, la tasa estimada de prevalencia fue del 45,64% (intervalo de confianza [IC] 95%: 29,63-61,65), mientras que en las mujeres se estimó que era del 61,90% (IC 95%: 48,85-74,96). Dentro de este último grupo se analizaron por separado los datos correspondientes a mujeres embarazadas, que mostraron una prevalencia algo menor, del 60,45% (IC 95%: 23,73-97,16)²⁹⁹.

Una revisión de la situación actual respecto a la prevalencia e incidencia del estado de la vitamina D en India recogió datos de la última década en distintas regiones y diferentes poblaciones en este país, que mostraron una alta prevalencia del déficit de vitamina D tomando como referencia los niveles séricos de $25(\text{OH})\text{D}$ más utilizados para determinar la deficiencia de vitamina D. El rango de las tasas de prevalencia globales fue de 50-94%, excepto para uno de los estudios recogidos en la revisión, que mostró una prevalencia de tan solo el 34,5%. En pacientes hospitalizados, la prevalencia fue del 37-99%. Destacan los datos de un estudio realizado en 2017 en niños y adolescentes de entre 6 y 18 años en dos distritos de Himachal Pradesh, donde la prevalencia alcanzó el 80-81%. Ambos estudios utilizaron los niveles séricos de $25(\text{OH})\text{D}$ establecidos por la US Endocrine Society³⁰⁰.



CAPÍTULO 4

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D

4.1. INTRODUCCIÓN

La hormona D tiene un papel fundamental en el buen funcionamiento del organismo debido a que interviene en múltiples funciones. Su principal función es facilitar la absorción de calcio y fósforo intestinal y, además, aparte de actuar a nivel óseo, también tiene un papel importante en otros órganos y sistemas extraóseos. Así, su déficit se ha relacionado con un considerable número de entidades patológicas dentro de áreas terapéuticas tan relevantes como la nefrología⁹, la endocrinología²⁷², la gastroenterología¹³, la reumatología¹¹ o la psiquiatría⁶²⁻⁶⁴, entre otras.

Algunas de las patologías más destacadas y documentadas en niños son el raquitismo, mientras que en adultos son la osteomalacia y la osteoporosis, con el consiguiente riesgo de fractura asociado⁶⁵.

Además, hay implicaciones de la hormona D en un mayor riesgo de infecciones⁶⁶, enfermedades autoinmunitarias⁶⁷, insulinoresistencia o diabetes⁶⁸, síndrome metabólico, obesidad⁶⁹ y enfermedades cardiovasculares⁷⁰. Hay ensayos clínicos que destacan su papel bioquímico en ciertas neoplasias⁷¹⁻⁷³, asma⁷⁴ y algunas enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple⁷⁵.

También contribuye a la modulación del sistema inmunitario^{76,77}: forma parte de un sistema con acción hormonal a través de receptores específicos existentes en diferentes células del organismo en cuya expresión estarían implicados determinados genes⁷⁸.

Recientemente, se han asociado con valores séricos bajos de 25(OH)D algunos trastornos relacionados con la malabsorción, como la insuficiencia pancreática, la fibrosis quística, la celiaquía, la enfermedad de Crohn, el síndrome de intestino corto y la enferme-

dad hepática colestásica⁷⁹, que condiciona la circulación enterohepática de la vitamina D, aunque parece que esta no es una fuente importante⁸⁰.

El sedentarismo, el tabaquismo y la ingesta elevada de alcohol afectan directamente a la absorción y metabolismo de la vitamina D. Se ha observado que la falta de ejercicio puede condicionar los niveles adecuados de 25(OH)D⁸¹. El tabaquismo, en pacientes con osteoporosis y deficiencia de vitamina D, es un factor que se relaciona con un mayor riesgo de fracturas por su influencia en la pérdida de tejido óseo⁸². En el alcoholismo, bajos niveles de 25(OH)D se han asociado con un incremento de la mortalidad⁸³.

La pigmentación cutánea y las cremas protectoras solares son potentes inhibidores de la cadena de síntesis de la vitamina D y se ha observado que el uso de estas cremas, así como tener la piel oscura, está asociado con niveles de 25(OH)D más bajos⁸⁴.

4.2. CÁNCER

Diversos estudios recientes, realizados en pacientes oncológicos con distintos tipos de tumores (páncreas⁸⁵; colon, mama y próstata⁸⁶; ovario⁸⁷; gástrico⁸⁸; hematológicos⁸⁹ y melanoma⁹⁰), demuestran que un alto porcentaje de estos pacientes (20-60%) presenta deficiencia de vitamina D⁹¹. Hay evidencias en distintos estudios observacionales de que existe una correlación inversa entre estos tipos de cáncer y las concentraciones séricas de 25(OH)D⁹².

La forma activa de la vitamina D, 1,25(OH)₂D, ejerce un efecto antitumoral en muchos tipos de cáncer, aunque en un estudio de fase II en pacientes con cáncer de páncreas a los que se administró docetaxel potenciado con calciferol solo se observó un

incremento moderado en el tiempo de progresión de la enfermedad en comparación con el tratamiento único con docetaxel⁸⁵.

Otro estudio de fase II en pacientes con este mismo cáncer evaluó el efecto de un análogo de la vitamina D, el seocalcitol, sin observarse respuestas objetivas significativas en la evolución de este cáncer⁸⁵. También se ha constatado en algunos estudios de intervención sobre la asociación entre el riesgo de cáncer y los niveles de 25(OH)D en mujeres postmenopáusicas sanas de edad avanzada que, a los 4 años, no hubo ninguna reducción significativa en el riesgo de cáncer⁹³.

En este mismo sentido, en un ensayo aleatorizado y controlado [*Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL)*] se observó que la suplementación diaria de 2.000 UI de colecalciferol con 1 g de omega-3 en varones y mujeres de 55 años o más no disminuía la incidencia de distintos cánceres invasivos⁹⁴.

Sin embargo, en este ensayo los niveles séricos de 25(OH)D fueron de $30,8 \pm 10$ ng/ml, algo menor es que lo reflejado en otros estudios. Se considera que para obtener beneficios extraóseos los niveles séricos deben ser superiores a 30 ng/ml^{95,96}. Posiblemente, la falta de beneficios de la vitamina D en este estudio se deba a que los participantes partían de unos niveles séricos adecuados (> 30 ng/ml).

Sin embargo, las evidencias apuntan hacia la existencia de diversos mecanismos fisiopatológicos y mecanismos centrales de la tumorigénesis (crecimiento, diferenciación celular y apoptosis⁹⁷), que podrían estar relacionados con un efecto antineoplásico de la vitamina D y afectar en buena medida a la aparición de metástasis, por ejemplo, en el cáncer gástrico⁴⁹.

La asociación entre niveles séricos bajos de 25(OH)D con la incidencia y mortalidad de diversos tipos de tumores, como los mencionados anteriormente, ha quedado demostrada en multitud de estudios⁹⁸. Se ha observado, por ejemplo, en el caso del cáncer de mama, que valores adecuados de 25(OH)D (≥ 30 ng/ml) disminuían en un 63% de los casos el riesgo de presentar la enfermedad en comparación con niveles de deficiencia (< 20 ng/ml) y en un 54,3% respecto a niveles de insuficiencia (20-29 ng/ml)⁹⁹. En cambio, y también en relación con el cáncer de mama no metastásico, valores deficitarios de vitamina D se

asocian en pacientes que reciben tratamiento con una mayor pérdida de densidad ósea (hasta siete veces mayor) y un riesgo más elevado de fracturas que deriva en una mayor incapacitación, problemas psicológicos e incluso un aumento de la mortalidad¹⁰⁰.

Asimismo, se ha demostrado que en los pacientes con cáncer de próstata con niveles bajos de 25(OH)D se produce una mayor progresión tumoral. Esto se observó en un ensayo clínico con 63 pacientes de bajo riesgo, donde el grupo que no recibió 4.000 UI de vitamina D₃ durante un año mostró una progresión tumoral de un 39,7% más alta que el grupo de los que tomaron los suplementos¹⁰¹.

También se ha demostrado que, en distintos tipos de cáncer, como por ejemplo el melanoma¹⁰², resulta beneficioso administrar suplementos con vitamina D durante períodos de hasta 7 años para reducir la mortalidad por cáncer^{103,104}.

4.3. MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR

La vitamina D, cuyos receptores están distribuidos en diferentes áreas del sistema cardiovascular, como el músculo liso y los cardiomiocitos, tiene un efecto protector cardiovascular a distintos niveles¹⁰⁵. Por una parte, la forma activa de la vitamina D, el metabolito 1,25(OH)₂D, actúa como hormona esteroidea uniéndose al receptor de la vitamina D que está presente en las células del músculo cardíaco, el músculo liso vascular y el endotelio¹⁰⁶. Por otra parte, esta vitamina actúa como inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona¹⁵. Sin embargo, en el ensayo aleatorizado y controlado VITAL se observó que la suplementación diaria de 2.000 UI de colecalciferol con o sin 1 g de omega-3 en 25.871 participantes de 55 años o más no derivó en una menor incidencia de eventos cardiovasculares⁹⁴, aunque hay que tener en cuenta que el estudio se realizó en población con concentraciones medias en rango normal.

4.3.1. Infarto de miocardio

La deficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de infarto de miocardio. En un estudio publicado en 2008 se observó que los varones que presentaban niveles de vitamina D inferiores a 15 ng/ml



tuvieron una tasa más elevada de infarto de miocardio que aquellos con niveles de vitamina D por encima de 30 ng/ml¹⁰⁷.

4.3.2. Cardiopatía isquémica

Hay evidencias de que niveles bajos de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D se asocian con un mayor riesgo de muerte cardiovascular. En un estudio de cohortes que analizó los niveles séricos de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D en pacientes con cardiopatía isquémica referidos para angiografía coronaria, la mortalidad total fue mayor en los dos cuartiles que presentaban niveles de 25(OH)D más bajos, con una media de 7,6 y 13,3 ng/ml¹⁰⁸.

4.3.3. Hipertensión arterial

Múltiples estudios a nivel mundial han demostrado una estrecha relación entre los niveles de vitamina D y la hipertensión arterial (HTA)¹⁰⁹. Por ejemplo, en 2008 se publicaron datos del estudio epidemiológico Framingham que recogían mediciones de los niveles plasmáticos de vitamina D de pacientes con una edad media de 59 años. En este estudio se observó que, en los pacientes con niveles de 25(OH)D por debajo de 15 ng/ml e HTA, el riesgo relativo era más de un 100% más alto (2,13) que el de aquellos que no padecían HTA (1,04)¹¹⁰.

4.4. DERMATOLOGÍA

La síntesis de vitamina D se produce principalmente en la piel, de forma que la fisiología de la epidermis está estrechamente relacionada con el buen funcionamiento del proceso de absorción de esta vitamina¹¹¹. Así, numerosos trastornos cutáneos, desde la psoriasis hasta el cáncer de piel, pasando por la alopecia, la dermatitis atópica y la urticaria crónica, se asocian con la deficiencia de vitamina D¹¹².

4.4.1. Psoriasis

Aunque los resultados contradictorios de diversos estudios no permiten establecer hasta la fecha que los tratamientos con vitamina D puedan recomendarse de forma sistemática en pacientes con

trastornos cutáneos crónicos¹¹³, sí se ha constatado que los análogos de la vitamina D, como el calcipotriol y tacalcitol (que muestran una menor actividad hipercalcemiante), tienen un efecto positivo sobre enfermedades como la psoriasis⁴⁶, especialmente en aquellos pacientes con psoriasis grave asociada con un mayor riesgo cardiovascular¹¹⁴.

4.4.2. Melanoma

Dado el acúmulo de evidencias que confirman que la producción de vitamina D₃ en la fotosíntesis cutánea mediada por la radiación UVB constituye un sistema endocrino de protección de la piel contra las agresiones externas (potenciales causas de cáncer de piel)¹¹⁵, y considerando que existe una clara asociación entre los polimorfismos del receptor de la vitamina D y los niveles de vitamina D₃ circulantes —tanto en el melanoma maligno como en el cáncer de piel no melanoma¹¹⁶—, la valoración de los posibles beneficios y los riesgos de la exposición al sol son hoy en día un tema de gran interés. Esto se ve aumentado, si cabe, por los datos relativos a la asociación inversa existente entre los niveles séricos de 25(OH)D y el pronóstico y la supervivencia a largo plazo del melanoma¹¹⁷.

4.4.3. Alopecia

Algunos estudios en pacientes con alopecia mostraron niveles séricos de 25(OH)D significativamente más bajos que en los controles sanos¹¹⁸. Asimismo, se ha observado que los niveles de 25(OH)D circulante son inversamente proporcionales a la gravedad de la alopecia¹¹⁹. Esto parece explicarse por la relación existente de esta vitamina con la inducción de la fase de anágeno a través de la expresión del factor de crecimiento beta. Asimismo, esta vitamina estimula al gen Wnt10, que promueve la foliculogénesis¹²⁰.

4.4.4. Urticaria crónica

Durante los últimos años se ha evaluado también el papel de la vitamina D en los pacientes que presentan urticaria crónica, a propósito de que niveles bajos de 25(OH)D pudieran constituir un factor de predicción de la enfermedad. Así, se ha observado que existe una relación inversa entre los niveles de vitamina D circulante y la gravedad y duración de esta alteración^{121,122}.

4.4.5. Dermatitis atópica

Respecto a la dermatitis atópica, se ha observado que los niveles de 25(OH)D son inferiores en los pacientes que padecen esta enfermedad que en los controles sanos, con independencia del grupo de edad¹²³. Esta asociación es de especial interés en niños y adolescentes (2-16 años), donde se ha descrito una relación inversa entre la gravedad de la enfermedad y los niveles de vitamina D¹²³. También se ha constatado que hay pacientes con dermatitis atópica que no toman suplementos de vitamina D que presentan peores resultados en los índices *Severity Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD) y *Eccema Area and Severity Index* (EASI) –usados para determinar la severidad de este ente patológico– que los que sí los toman¹²⁴. Sin embargo, hay otras evidencias que muestran que no existe ninguna relación entre los niveles de vitamina D en sangre y la dermatitis atópica¹²⁵.

4.5. ENDOCRINOLOGÍA

Una de las consecuencias principales de la deficiencia de vitamina D sobre el sistema endocrino es la aparición del hiperparatiroidismo secundario, debido a un aumento compensatorio de la producción de hormona paratiroidea (PTH)¹²⁶.

Además, a pesar de que los resultados de distintos estudios epidemiológicos no se han visto enteramente confirmados en posteriores ensayos clínicos, parece demostrado que la hormona D desempeña un papel a nivel biológico (a través del receptor de la célula β pancreática y la activación del gen de la insulina) que resulta plausible en su influencia sobre la secreción y acción de la insulina¹²⁷. En estos estudios clínicos, no obstante, sí se ha constatado que el tratamiento con vitamina D está asociado con una mejor liberación de la insulina¹²⁸.

También se ha observado que la hormona D ejerce un papel regulador sobre los genes que codifican las citoquinas proinflamatorias involucradas en la resistencia a la insulina¹²⁹. Asimismo, existen evidencias que sugieren que la vitamina D, que ejerce un papel modulador de la producción de las citoquinas de la célula β , puede influir positivamente en la supervivencia de esta¹³⁰. En consecuencia, estas observaciones parecen sugerir que la deficiencia de vitamina D contribuye a la aparición de la diabetes¹³¹.

4.5.1. Vitamina D y diabetes tipo 2

Múltiples estudios clínicos observacionales han demostrado la relación inversa entre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y los niveles séricos de 25(OH)D. Los análisis de regresión mostraron que, con independencia del sexo, la duración del seguimiento, el tamaño de la muestra e incluso el método de medida de 25(OH)D, las concentraciones circulantes de 25(OH)D más altas estaban asociadas de forma uniforme con un menor riesgo de diabetes. Concretamente, el riesgo fue significativamente menor para valores séricos de 25(OH)D superiores a 20 ng/ml¹³².

También se ha observado un mayor incremento de la glucemia en ayunas en pacientes ancianos con glucemia basal alterada que no toman suplementos de vitamina D y calcio. En estos pacientes también puede producirse un aumento de la resistencia a la insulina¹³³. Esto no sucede en los pacientes con DM2 que toman suplementos de calcio y vitamina D, puesto que en estos se observa una glucemia en ayunas y un control glucémico significativamente mejores que en aquellos que no toman suplementos¹³⁴. Además, la influencia negativa en la resistencia a la insulina del déficit de vitamina D en pacientes con DM2 es significativamente más acusada en aquellos que presentan obesidad¹³⁵.

4.5.2. Vitamina D y diabetes tipo 1

Hay pocas evidencias sobre el papel que desempeña la vitamina D en la diabetes mellitus tipo 1, pero se ha observado que, en determinadas poblaciones infantiles, la deficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 1¹³⁶ y con mayor incidencia, ya que se ha descrito una correlación inversa entre la diabetes tipo 1 y la radiación UV y la altitud: esto podría sugerir un papel de la vitamina D en la patogénia de la diabetes tipo 1¹³⁷.

También hay evidencias que sugieren que bajas concentraciones de vitamina D durante la gestación –y dado el papel intraútero de esta– podrían suponer un mayor riesgo de diabetes tipo 1 en la descendencia¹³⁸.

4.6. ENFERMEDAD RENAL

Después de que el colesteciferol se haya convertido en 25(OH)D o calcidiol a través de un proceso de hidroxila-



lación en el hígado, se produce una segunda hidroxilación en el riñón, cuyo resultado es la hormona D activa, también denominada $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ o calcitriol¹³⁹⁻¹⁴¹.

En pacientes con deterioro de la función renal se produce una importante disminución de la síntesis de calcitriol que repercute sobre los niveles de PTH y en la absorción de calcio y fósforo. A largo plazo, esto conduce a calcificaciones a nivel vascular y a una mayor morbimortalidad de estos pacientes¹⁴².

4.6.1. Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) es un proceso de insuficiencia renal irreversible con una progresiva disminución en el número de nefronas¹⁴². Más del 9% de la población adulta en España padece ERC¹⁴³ y un 6,8%, concretamente, corresponde a los estadios avanzados 3-5 de la enfermedad¹⁴². Se ha observado que la prevalencia del déficit de vitamina D aumenta con la gravedad de la ERC¹⁴⁴.

La ERC comprende diferentes grupos de enfermedades renales como glomerulonefritis, angiodisplasia renal, enfermedad vascular renal, nefrolitiasis severa y alteraciones renales por toxicidad química o farmacológica¹⁴⁵.

Las consecuencias clínicas a nivel endocrino de la ERC son el hiperparatiroidismo, las alteraciones del metabolismo óseo y mineral, como la osteoporosis^{146,147} y la osteodistrofia de causa renal^{148,149}, las calcificaciones y el aumento de la morbimortalidad de origen cardiovascular¹⁴⁸.

En la fase avanzada de la ERC, la insuficiencia renal progresiva dificulta la normal eliminación de fósforo, lo que conduce a un aumento del fósforo plasmático, que puede acumularse en el tejido renal inhibiendo la $1-\alpha$ -hidroxilasa¹⁴¹. La acumulación de fósforo puede disminuir las concentraciones de calcitriol a través de la inducción del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-23), que no solo inhibe la $1-\alpha$ -hidroxilasa, sino que también aumenta la expresión de la 24-hidroxilasa, la enzima que degrada tanto el calcitriol como el calcidiol.

Cuando bajan los niveles de calcitriol, disminuye el efecto inhibitorio sobre los receptores de la vitamina D de las glándulas paratiroides y se estimula la producción de PTH, con el consiguiente crecimiento

de la glándula paratiroidea. A su vez, el menor efecto sobre los receptores intestinales de calcio favorece la aparición de hipocalcemia, que estimula también la producción de PTH¹⁴⁸. A largo plazo, y por los niveles mantenidos de PTH, se puede producir una hipercalcemia que, junto con los niveles aumentados de fósforo, favorece las calcificaciones y el aumento de la morbimortalidad de origen cardiovascular¹⁵⁰⁻¹⁵².

Otras acciones autocrinas incluyen la alteración de la regulación del sistema inmunitario¹⁵³, la alteración de la regulación de la secreción hormonal^{154,155}, con un aumento de la renina que provoca un incremento de la proteinuria y la retención hidrosalina, así como HTA. La hipertensión es una complicación asociada al hiperparatiroidismo secundario. La disminución progresiva del calcitriol en el curso de la enfermedad renal, un conocido inhibidor del sistema renina-angiotensina, contribuye a aumentar los efectos adversos del aumento de la angiotensina, tanto sobre la vasculatura como sobre el propio parénquima renal¹⁵⁶.

Además, se ha asociado con alteraciones de la regulación de la proliferación y diferenciación celular de los epitelios¹⁵⁷.

4.6.2. Pacientes en hemodiálisis

Cuando la acumulación de toxinas, líquidos y electrolitos que normalmente excretan los riñones origina el síndrome urémico se dice que la ERC ha alcanzado la etapa denominada nefropatía terminal (estadio 5), que conducirá al fallecimiento del paciente, salvo que mediante diálisis o trasplante de riñón se consiga eliminar estas toxinas. En esta fase de la enfermedad, la filtración glomerular disminuye causando retención de fosfato, la acumulación de este estimula el crecimiento de las glándulas paratiroides y hay una mayor síntesis de PTH¹⁵⁸. Asimismo, se produce una disminución de las concentraciones de calcio ionizado como consecuencia de una menor producción de calcitriol renal. Las concentraciones reducidas de calcitriol causan hipocalcemia y, en consecuencia, contribuyen al hiperparatiroidismo secundario¹⁵⁹. También tienen un efecto directo en la transcripción del gen de la hormona paratiroidea¹⁶⁰.

Estos distintos fenómenos fisiopatológicos correlativos de la ERC se han asociado recientemente con déficits severos de $25(\text{OH})\text{D}$ en los pacientes en diálisis¹⁶¹.

4.6.3. Pacientes con trasplante renal

El trasplante de riñón humano, que mejora la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con ERC avanzada⁹⁶, es el tratamiento de elección¹⁶² para estos pacientes y cada vez son más numerosos los trasplantes que se realizan, tanto en España, con 5.261 trasplantes de riñón en 2017, como en otros países, como los EE.UU., donde en ese mismo año se realizaron 34.770^{163,164}. En este contexto, se ha observado que la prevalencia de la deficiencia de vitamina D persiste en los pacientes trasplantados, en los que, a causa de la inmunosupresión, se desarrollan enfermedades cardiovasculares y óseas, así como son proclives a infecciones. Además, en estos pacientes también existe una persistencia del hiperparatiroidismo secundario¹⁶⁵.

Sin los aportes de calcio y vitamina D adecuados, los pacientes trasplantados, que precisan tratamiento crónico con cortisona e inmunomoduladores que desmineralizan el hueso y causan osteoporosis, presentan un riesgo más alto de padecer las complicaciones anteriormente mencionadas¹⁶⁶.

4.7. GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA

La mayor parte de los procesos de absorción tienen lugar especialmente en el intestino delgado. Sin embargo, parte del agua consumida se puede absorber en el intestino grueso, y parte de ciertas moléculas, como por ejemplo el alcohol, pueden absorberse en el estómago, aunque de forma muy limitada¹⁶⁷.

Los trastornos asociados con la malabsorción, como la celiaquía, la enfermedad de Crohn, la insuficiencia pancreática, la fibrosis quística, el síndrome del intestino corto y la enfermedad hepática colestásica, se asocian con valores bajos de 25(OH)D¹³.

4.7.1. Enfermedad inflamatoria intestinal

Las enfermedades que se incluyen dentro de la denominada enfermedad inflamatoria intestinal (EII) son de origen autoinmunitario y en su evolución puede hacerse necesaria una resección parcial del intestino delgado, grueso o del recto. Esta cirugía puede causar un intestino corto con un empeoramiento de la

absorción intestinal, viéndose alterada la absorción de calcifediol tanto si procede de la ingesta de alimentos como de suplementos e, incluso, de algunos fármacos¹⁶⁸.

En general, se ha observado que la vitamina D desempeña un papel importante en la fisiopatología de la inflamación sistémica. Niveles bajos de 25(OH)D se han asociado con diferentes procesos inmunomediados a todos los niveles del organismo. La alteración de la respuesta inmunitaria del organismo predispone a un aumento de la susceptibilidad individual a procesos infecciosos y tumorales. Se sabe que el receptor de la vitamina D tiene propiedades inmunorreguladoras y que estos receptores se expresan en las membranas de las células del sistema inmunitario en distintos tejidos¹³.

La deficiencia de vitamina D es frecuente en la EII, ya que la vitamina D, debido a su acción paracrina, modula *in situ* el sistema inmunitario a nivel intestinal a través de su receptor, que se expresa en la mucosa intestinal junto con la enzima Cyp27B1. La misión de esta enzima es activar la vitamina D circulante y permitir que se una a su receptor, que también se expresa en la mucosa intestinal¹⁶⁹.

Asimismo, el deterioro o pérdida de la barrera intestinal expone al organismo a diferentes enterobacterias cuya presencia favorece la aparición de procesos inflamatorios¹³.

En este sentido, la vitamina D, que tiene su papel en el desarrollo y el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, es de especial importancia¹⁷⁰. También la microbiota intestinal es de gran relevancia para el correcto funcionamiento de procesos metabólicos e inmunorreguladores en el intestino, y algunos estudios experimentales han mostrado evidencias de que la deficiencia de vitamina D es un cofactor implicado en la disbiosis intestinal. Incluso en el caso de los probióticos, se ha demostrado que estos no pueden ejercer su acción protectora en la barrera intestinal cuando el receptor de la vitamina D no se expresa^{13,171,172}.

Todas estas observaciones sugieren que hay una conexión directa entre la vitamina D y la EII, más allá de la frecuencia con que se asocian una con la otra. Por un lado, se ha constatado que hay polimorfismos del receptor de la vitamina D y de la proteína de



unión a vitamina D que están asociados con el riesgo de padecer EII. Y, por otro, las evidencias sugieren que en presencia de niveles elevados de factores proinflamatorios (factor de necrosis tumoral), podría existir una disminución significativa del receptor de la vitamina D en la mucosa de los pacientes con EII^{171,173-175}.

4.7.2. Cirugía bariátrica

Otra área en la que se ha observado que la vitamina D desempeña un papel relevante es en los pacientes obesos que se someten a cirugía bariátrica. En estos pacientes, las concentraciones de 25(OH)D son inversamente proporcionales a su índice de masa corporal (IMC). Si bien es cierto que en diversos estudios se ha establecido que los niveles postoperatorios de vitamina D varían en función del tipo de cirugía, mantener niveles séricos adecuados de 25(OH)D parece ser determinante para garantizar la buena salud ósea de estos pacientes, en los que la malabsorción derivada de la propia cirugía constituye en sí misma una causa para la aparición de hiperparatiroidismo secundario¹⁷⁶.

Por otro lado, también se ha observado una relación entre niveles bajos de vitamina D y algunos trastornos hepáticos como la enfermedad hepática crónica. Un 87% de los pacientes que padecen esta enfermedad muestran concentraciones deficitarias o insuficientes de 25(OH)D, significativamente menores ($p < 0,002$) en los pacientes con cirrosis¹⁷⁷. Además, se ha confirmado que las concentraciones de 25(OH)D son inversamente proporcionales al grado de función hepática¹⁷⁷.

4.8. GERIATRÍA

Múltiples estudios realizados en los últimos años muestran que los niveles séricos de 25(OH)D están relacionados de forma inversa con el riesgo de caídas en la población anciana¹⁷⁸. En este sentido, se ha observado que los niveles bajos de vitamina D se asocian con tener caídas documentadas en la historia clínica de personas mayores¹⁷⁹. Asimismo, en una revisión de la base de datos Cochrane realizada en 2009 se observó que los ancianos con deficiencia de vitamina D y caídas documentadas padecían un mayor número de fracturas que aquellos que tomaban suplementos de vitamina D^{180,181}.

4.8.1. Sarcopenia

La sarcopenia, cuyo diagnóstico implica una pérdida de masa muscular y de fuerza causadas por alteraciones endocrinometabólicas pero también neurodegenerativas, parece estar relacionada con niveles séricos de vitamina D¹⁸²; esto se explicaría por la implicación del gen del receptor de la vitamina D en los mecanismos de regulación que controlan dicho proceso, entre otros motivos¹⁸³. Así, se ha descrito que la sarcopenia es más prevalente en personas mayores con bajos niveles de vitamina D, con las consecuencias clínicas (institucionalización, calidad de vida, etc.) que esto conlleva¹⁸⁴.

Numerosos estudios posteriores demostraron que los ancianos con niveles séricos bajos de 25(OH)D no solo tenían menos fuerza, sino que también el equilibrio, el tiempo de ejecución de tareas y la oscilación postural se veían negativamente afectados en comparación con aquellos que tomaban suplementos de vitamina D¹⁸⁵.

4.8.2. Síndrome de fragilidad

Niveles séricos bajos de 25(OH)D también se han asociado con el síndrome de fragilidad. Esto parece explicarse por la relación inversa que existe entre las citoquinas proinflamatorias y los niveles circulantes de 25(OH)D^{186,187}.

4.8.3. Resistencia a la insulina

Respecto a las consecuencias clínicas no relacionadas con trastornos musculoesqueléticos, cabe destacar que en ancianos diabéticos se ha podido establecer una relación entre una mayor resistencia a la insulina e inflamación con bajos niveles séricos de 25(OH)D¹⁸⁸.

4.8.4. Demencia y Alzheimer

Se está estudiando el posible papel neuroprotector de la vitamina D en tareas asociadas con la corteza prefrontal y con la psicomotricidad¹⁸⁹. En este sentido, se ha empezado a explorar la posible relación entre los niveles de 25(OH)D circulantes y patologías como la demencia y el Alzheimer y los posibles efectos de una adecuada suplementación, sobre los que todavía no hay suficiente consenso^{190,191}.

4.9. GINECOLOGÍA

La vitamina D desempeña un papel muy importante en la salud de las mujeres a lo largo de las distintas fases de su vida, pero especialmente en situaciones tan vitales como la fertilidad, el embarazo, la lactancia y la menopausia.

4.9.1. Fertilidad

Un primer aspecto importante con el que se ha visto que están relacionados los niveles séricos de 25(OH)D es la fertilidad. Los bajos niveles de vitamina D, asociados a trastornos endocrinos y metabólicos, en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, reducen las posibilidades de éxito de las técnicas de reproducción asistida al perjudicar la receptividad endometrial y, por lo tanto, disminuir las posibilidades de implantación^{193,192}. También se han relacionado niveles bajos de vitamina D con una menor reserva ovárica, dismenorrea y mioma uterino, así como un mayor riesgo de endometriosis¹⁹⁴.

4.9.2. Embarazo

Ya en el embarazo, se ha constatado que los niveles séricos de 25(OH)D disminuyen progresivamente a medida que avanza la gestación¹⁹⁵. En este sentido, se ha observado una incidencia negativa de la deficiencia de vitamina D en el embarazo, con resultados adversos incluyendo abortos, partos prematuros¹⁹⁶, preeclampsia¹⁹⁷, crecimiento intrauterino retardado y anemia gestacional, así como otros trastornos que afectan directamente a la madre, como son la diabetes gestacional y la vaginosis bacteriana. Por otro lado, también se han documentado complicaciones del feto o del neonato, como infecciones respiratorias, alergias, problemas de desarrollo y aprendizaje, y una mayor incidencia de autismo^{198,199}.

4.9.3. Lactancia

Aunque algunos estudios previos no mostraron relación alguna entre los niveles séricos de vitamina D de las mujeres que alimentaban a sus neonatos con leche materna y los niveles de esta vitamina en esta leche, las bajas concentraciones de vitamina D en la leche encontradas en otros estudios constata-

ron que es casi imposible que los neonatos obtengan las cantidades de vitamina D recomendadas por el Institute of Medicine (400 UI/día) solo a partir de la leche de sus madres²⁰⁰. Se ha observado también que las madres tienen una exposición al sol reducida durante la lactancia debido a las recomendaciones existentes que aconsejan evitar la exposición directa al sol de los neonatos²⁰¹.

4.10. OSTEOPOROSIS

La acción principal de la hormona D se centra en el metabolismo óseo regulando la absorción intestinal de calcio y el remodelado óseo²⁰². Esta vitamina se activa en el riñón cuando existe un incremento de la PTH, existe deficiencia de vitamina D o básicamente en respuesta a la caída de la concentración de calcio iónico en sangre. El hiperparatiroidismo secundario se ha asociado desde hace ya muchos años con osteoporosis tipo II. El aumento de PTH en sangre, a causa de niveles bajos de vitamina D, provoca una disminución del fosfato cálcico del hueso y potencia la reabsorción del calcio en el riñón. Esto aumenta la fosfaturia y favorece la pérdida de densidad mineral ósea, con el consiguiente aumento del riesgo de osteoporosis²⁰³.

Existe una interrelación entre la ingestión de nutrientes, las concentraciones séricas de vitamina D y calcio y la densidad mineral ósea. Así, se ha observado que niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml tienen un impacto negativo en la densidad mineral ósea²⁰⁴, y esta pérdida de densidad mineral del hueso está asociada con un mayor riesgo de fractura²⁰⁵.

Las consecuencias clínicas de la deficiencia de vitamina D en algunas poblaciones, como las mujeres menopáusicas, no afectan solamente a las mujeres ya diagnosticadas con osteoporosis, sino que también afectan a mujeres menopáusicas aparentemente sanas con valores de 25(OH)D inferiores a 30 ng/ml. Además, se ha constatado que el riesgo de padecer osteoporosis en este grupo de mujeres sanas era cuatro veces mayor para aquellas con niveles de deficiencia de 25(OH)D²⁰⁶.

En una revisión de ocho ensayos doble ciego aleatorizados controlados en personas mayores (edad media de 65 años o más) con una suplementación oral definida de vitamina D (formas inactivas o activas) se observó



que la suplementación de dicha vitamina a una dosis de 700-1.000 UI al día reducía entre un 19% y un 26% el riesgo de caídas. Sin embargo, la suplementación de dosis diarias de vitamina D inferiores a 700 UI no evita las caídas en esta población de riesgo⁹⁸.

4.11. PEDIATRÍA

La existencia de niveles séricos bajos de 25(OH)D en lactantes, niños de corta edad, niños, especialmente obesos y/o con síndrome metabólico, y adolescentes está perfectamente documentada⁵⁴.

Las consecuencias clínicas más directas que se han asociado con este déficit en niños y adolescentes son el raquitismo y la osteomalacia, con alteraciones bioquímicas y/o en la densitometría ósea. En lactantes y niños de corta edad se asocia además una clínica inespecífica compatible con crecimiento deficiente, retraso motor, irritabilidad, infecciones, etc. También se han relacionado niveles bajos de vitamina D con patologías de riesgo como malabsorción, trastornos hepáticos y renales, con determinadas medicaciones e inmovilización y con trastornos nutricionales en grupos de riesgo como prematuros o lactantes con lactancia materna exclusiva —sin tomar suplementos de vitamina D—, y lactantes y niños de piel oscura^{207-210,291,292}.

Hay tres factores de riesgo principales: los nutricionales, los relacionados con la falta de exposición solar y los relacionados con la presencia de determinadas enfermedades. Estos factores son de especial importancia en la madre lactante, el lactante (prematuro o no) y en niños mayores que puedan presentar algunos de los factores perinatales, otras enfermedades o en los individuos que reciben ciertos tratamientos especificados más adelante. Además, hay que valorar la correcta ingesta de lácteos y realizar la progresiva implementación de una dieta sana y equilibrada según la edad^{61,208}.

Asimismo, hay otros aspectos en esta población de estudio que influyen en los niveles de 25(OH)D: los factores perinatales como el déficit materno o el aumento de las necesidades en el prematuro. Algunas enfermedades interfieren en los procesos de absorción, metabolización hepática o renal y la disponibilidad de la vitamina D. Asimismo, debe considerarse el uso de determinados fármacos que aumentan el cata-

bolismo de la vitamina D y pueden disminuir la absorción intestinal e incluso aumentar los requerimientos debido a que impiden la hidroxilación^{61,208}.

4.12. REUMATOLOGÍA

La deficiencia de vitamina D muestra una mayor prevalencia en los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunitarias que podría explicarse por los efectos reguladores que tiene el calcitriol sobre el sistema inmunitario. Sin embargo, no hay evidencias concluyentes sobre los resultados que la vitamina D puede tener sobre este tipo de pacientes²⁰⁹.

4.12.1. Artritis reumatoide

Se ha observado que bajos niveles séricos de 25(OH)D se asocian con la aparición y la gravedad de la artritis reumatoide²⁹³. También se ha constatado que la actividad de la enfermedad aumenta a medida que disminuyen los valores de vitamina D²¹².

4.12.2. Espondiloartritis

En el caso de la espondiloartritis, las evidencias existentes tampoco permiten establecer una relación sólida entre la actividad y el desarrollo de la enfermedad con los niveles séricos de 25(OH)D. Esto se ha observado tanto en el caso de la espondilitis anquilosante²¹³ como en el de la espondiloartritis indiferenciada, donde los estudios realizados encontraron asociaciones distintas, sin ofrecer resultados concluyentes. Además, en el caso de la espondiloartritis indiferenciada no se encontró ninguna relación entre los niveles de vitamina D y el *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), aunque sí con respecto a la tasa de sedimentación eritrocítica y la proteína C reactiva²¹⁴.

4.12.3. Lupus eritematoso

Se ha observado que los pacientes con lupus eritematoso, que con frecuencia presentan fotosensibilidad, muestran un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D. Sin embargo, no se ha demostrado que los niveles séricos de 25(OH)D estén directamente asociados con la actividad de la enfermedad^{212,215}.

4.12.4. Síndrome de Sjögren

También se ha demostrado que los niveles séricos de 25(OH)D en pacientes con el síndrome de Sjögren son bajos, en particular en presencia de manifestaciones extraglandulares²¹⁶. Asimismo, se ha podido establecer una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de neuropatía periférica y linfoma con los bajos niveles séricos de 25(OH)D²¹⁷.

4.12.5. Esclerosis sistémica

En los pacientes con esclerosis sistémica existe un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D debido a la fibrosis cutánea. Sin embargo, las correlaciones entre los niveles circulantes de 25(OH)D y los parámetros de gravedad, tales como la fibrosis pulmonar, la gravedad vascular periférica, renal o gastrointestinal, son contradictorias¹¹. Tampoco se

apreció asociación alguna entre el nivel de deficiencia de vitamina D y la clínica que presentaron los pacientes²¹⁸.

4.12.6. Enfermedades reumáticas no inflamatorias

Hay otras enfermedades reumáticas, en este caso no inflamatorias, como son la artrosis y la fibromialgia, donde también se ha investigado la relación entre los niveles séricos de vitamina D y la actividad y/o progresión de la enfermedad.

En este sentido, los resultados no son concluyentes, puesto que hay casos en que los niveles bajos de vitamina D no se han asociado con efectos extraóseos negativos, mientras que, en otros casos, en concreto en la fibromialgia, los suplementos orales de altas dosis de vitamina D han demostrado ser beneficiosos²¹⁹.



CAPÍTULO 5

MAPA ACTUAL

5.1. MÉTODOS DE MEDICIÓN DE CALCIDIOL EN LOS LABORATORIOS HOSPITALARIOS

Durante el metabolismo de la vitamina D se producen muchos metabolitos. Actualmente, en los laboratorios se puede medir la 25(OH)D, la 1,25(OH)D, el epímero C3^{4,220} y la 25(OH)D libre. Sin embargo, el mejor biomarcador para evaluar el estado de vitamina D en sangre es la 25(OH)D o calcidiol²²¹. Este metabolito presenta las ventajas de reflejar tanto la producción endógena como el consumo a través de la dieta -25(OH)D₂ y 25(OH)D₃-, una concentración elevada en comparación con otros metabolitos -1.000 veces más abundante que la concentración de 1,25(OH)₂D- y una vida media alta, próxima a las 3 semanas -en comparación con las 15 horas de vida media de la 1,25(OH)₂-²²². Además, la 25(OH)D presenta una elevada estabilidad, manteniéndose sin cambios durante más de una semana a temperaturas de hasta 37 °C, y quedando inalterada con al menos cinco ciclos de congelación/descongelación²²⁴. La mayoría de los métodos miden la 25(OH)D y la 24-25(OH)D y el epímero 3 de la 25(OH)D, excepto la técnica ICP-masas.

La determinación de 1,25(OH)₂D no debe utilizarse para valorar el estado de la vitamina D de un paciente, debido a que justamente los que padecen deficiencia o bien hiperparatiroidismo secundario generalmente presentan valores normales o elevados de dicho metabolito²²⁴. Por el contrario, se requiere la determinación de 1,25(OH)₂D en pacientes con insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo o cribado de hipercalcemia, entre otros²²⁵. La medición única del epímero C3 tampoco está recomendada, aunque recientemente se ha detectado una correlación entre los niveles de este epímero y los niveles de 25(OH)D^{4,226}. Su relevancia clínica aún no está bien establecida y la concentración presente en niños y adultos es muy diferente^{4,222}.

Aunque no existen evidencias sobre la preferencia de utilizar plasma o muestras séricas para la determinación de 25(OH)D²²⁸, algunos autores sugieren recolectar la sangre sin anticoagulantes²²⁴.

Los métodos más utilizados para determinar los niveles de 25(OH)D son los inmunohistoquímicos y los cromatográficos²²².

En los métodos inmunohistoquímicos se distinguen técnicas de radioinmunoensayo (RIA), enzimáticas y quimioluminiscentes. A este nivel, la primera técnica usada fue el RIA, reportando valores bajos de coeficientes de variación intra e interensayo, pero sobrestimando entre un 10-20% los valores de 25(OH)D detectados debido a la detección conjunta con otros metabolitos²²². Muchos de los inmunoensayos que existen presentan la ventaja de ser automatizados en equipos de fácil uso, no requieren de personal excesivamente cualificado, ofrecen resultados en poco tiempo y presentan un bajo coste. Por el contrario, muestran las desventajas de tener interferencia de matriz, variabilidad entre lotes, elevada reactividad cruzada con 24,25(OH)₂D e inadecuada disociación de la 25(OH)D con la DBP^{222,229}. Los inmunoensayos se basan en la utilización de anticuerpos que se unen a 25(OH)D y proporcionan una señal correspondiente a la concentración del analito²²². Sin embargo, la mayoría de los laboratorios que utilizan este tipo de técnicas determinan la totalidad de vitamina D₃ presente, debido a la existencia de reacciones cruzadas con los múltiples metabolitos de esta vitamina con los anticuerpos utilizados en la técnica²³⁰. Esto comporta una sobreestimación de los niveles reales de 25(OH)D y, por consiguiente, una menor detección de la hipovitaminosis D, siendo de especial importancia en pacientes en riesgo, sobre todo en pacientes con osteoporosis, ya que, como se ha comentado anteriormente, en algunos pacientes las concentraciones del epímero C3 de 25(OH)D se encuentran más altas de lo habitual²³¹⁻²³³.

Actualmente, los principales inmunoensayos usados son los de Liaison, iSYS, Elecsys, Abbott y Siemens²²⁹.

Dentro de los métodos cromatográficos se distinguen la cromatografía líquida de alta resolución y la espectrometría de masas en tándem acoplada a cromatografía líquida (LC-MS/MS)⁴:

- **Cromatografía líquida de alta resolución:** después de la purificación de la muestra (mayoritariamente la extracción líquido/líquido), la detección de metabolitos por cromatografía líquida de alta resolución consiste en una columna de separación acoplada a un sistema de detección, generalmente un detector UV o electroquímico.
- **Cromatografía:** se acopla a un detector de masas. Se refiere a la metodología LC-MS/MS, siendo de especial importancia para la detección individual de los distintos metabolitos.

En comparación con los inmunoensayos, estas dos últimas técnicas presentan mayor precisión, pero son más complejas, requieren de una infraestructura adecuada, tiempos de obtención de resultados largos, personal cualificado y mayor volumen de muestra^{222,229}.

Actualmente, y dada la gran variabilidad en los resultados de las mediciones de 25(OH)D, existe un alto nivel de controversia respecto a qué métodos se deben utilizar. El calcidiol es altamente hidrofóbico, presenta una fuerte unión a la DBP e interfiere con otros metabolitos. Además, la falta de estandarización entre métodos y las posibles interferencias producidas durante la aplicación de cada metodología dificultan la precisión y exactitud del ensayo^{4,229,234}.

Debido a esta elevada variabilidad y escasa estandarización, en 2010, el National Institutes of Health (NIH) Office of Dietary Supplements (ODS) estableció el Vitamin D Standardization Program (VDSP), que consiste en una colaboración internacional para estandarizar la medición de laboratorio de la vitamina D. Es decir, encontrar una medición de laboratorio precisa y comparable en el tiempo, la ubicación y el procedimiento de laboratorio²³⁵.

En este mismo sentido, en 2014-2015 el Centre for Diseases Control (CDC) diseñó un programa, el *Vitamin D Standardization-Certification Program* (VDSCP),

para evaluar la precisión y la confiabilidad de las pruebas de vitamina D usando procedimientos bien establecidos y certificando así a aquellos laboratorios que presentaran precisión y exactitud en sus resultados^{229,236}. Los métodos que superaron la prueba dentro del programa VDSCP fueron dos inmunoensayos –*ADVIA Centaur Vitamina D Total Assay* e *IDS-iSYS 25(OH)D*– y la técnica LC-MS/MS²²⁹.

Además, actualmente existe un control de calidad externo, *Vitamin D External Quality Assurance Survey* (DEQAS), para la evaluación de 25(OH)D y de sus metabolitos. Cuenta con más de 1.100 participantes de más de 55 países, donde se hacen comparaciones de los datos obtenidos con los distintos métodos y laboratorios manifestando las diferencias en la determinación de la vitamina. Asimismo, se evalúan las principales interferencias de cada técnica y se proponen medidas de estandarización^{225,229}.

Recientemente, se ha realizado un estudio comparativo de la determinación del calcidiol por los dos inmunoensayos que superaron el VDSCP¹⁵⁷. En concreto, se evaluaron las muestras de suero de 70 pacientes del Hospital Universitario de Badajoz mediante los resultados obtenidos por su técnica de inmunoensayo de referencia, IDS-iSYS® y la técnica de ADVIA Centaur XP (Siemens®). La comparación de los resultados en general mostró una buena correlación (correlación de Spearman de 0,86), pero analizando por separado las muestras con una concentración de calcidiol inferior a 20 ng/ml se detectó una baja correlación (correlación de Spearman de 0,57), remarcando la variabilidad intermétodo en la detección de la deficiencia de la vitamina D²²⁹.

Otro estudio comparó los niveles de 25(OH)D séricos de infantes prematuros, infantes nacidos a término y de mujeres postparto usando dos metodologías distintas, RIA y LC-MS/MS. Y, nuevamente, y en las mediciones realizadas con RIA, se observaron niveles falsamente elevados²³⁷.

Muchas son las aportaciones donde se evidencia la gran variabilidad^{229,238,239} y falta de consenso general en la detección de la vitamina D, siendo de especial importancia cuando se requiere una monitorización, cuando siempre debe hacerse con un mismo método de determinación⁴. Aunque en la actualidad está claramente identificado este problema y está creciendo el interés común de estandarizar esta determinación,

todavía no se ha llegado a un consenso común ni existe buena correlación con los diferentes métodos. Hoy en día, algunos autores recomiendan la utilización de inmunoensayos debido a la comodidad, la velocidad y los costes, mientras que otros son partidarios del método LC-MS/MS²²², siendo esta última la técnica elegida por el CDC (Centro de Control y Prevención

de Enfermedades) y los NIH (Institutos Nacionales de Salud)²⁴⁰. Por todo esto, es de gran importancia que, hasta que no exista una buena estandarización en la detección de la vitamina D, cada laboratorio llegue a un consenso con los clínicos determinando los valores específicos de referencia en función de la técnica utilizada²²⁹.



CAPÍTULO 6

RECOMENDACIONES ACTUALES SOBRE EL USO DE VITAMINA D Y CALCIFEDIOL

6.1. CUÁNDO ESTÁ INDICADO MEDIR LOS NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D

Se recomienda realizar mediciones de los valores séricos de 25(OH)D únicamente en los individuos que presenten factores de riesgo como raquitismo, osteomalacia, osteoporosis, enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad hepática, síndromes de malabsorción (fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, cirugía bariátrica, enteritis postradioterapia), hiperparatiroidismo, embarazo y lactancia, ancianos institucionalizados con historia de caídas o con historia de fracturas no traumáticas, obesidad (IMC > 30 kg/m²), exposición solar insuficiente, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, coccidiomicosis, beriliosis), algunos linfomas y en pacientes en tratamiento con ciertos fármacos (anticonvulsivantes, glucocorticoides, antirretrovirales empleados frente el VIH, antifúngicos y colestiramina)⁵⁰.

En todos estos casos se sugiere evaluar las concentraciones séricas de 25(OH)D para valorar la respuesta al tratamiento cada 3-4 meses hasta alcanzar los niveles adecuados^{50,241}, y luego considerar la medición de 25(OH)D cada 6 meses⁵⁰. No se deben evaluar los niveles séricos antes de los 3-4 meses de la suplementación, ya que estos necesitan de este tiempo para estabilizarse²⁵⁴. En la práctica habitual, los niveles séricos de vitamina D suelen valorarse una vez al año. Esta medición se debería hacer en todos los pacientes con suplementación.

6.2. NIVELES DE VITAMINA D. INTERVALOS DE REFERENCIA RECOMENDADOS EN DISTINTAS UNIDADES DE MEDIDA

Aunque existan pequeñas diferencias, detalladas a continuación, respecto a los niveles óptimos de

25(OH)D en la población, el consenso más generalizado recomienda mantener los valores de 25(OH)D por encima de 30 ng/ml (75 nmol/l)⁵⁹.

En España, las recomendaciones más ampliamente aceptadas establecen que las concentraciones óptimas de vitamina D deberían ser ≥ 30 ng/ml. Así, se considera insuficiencia cuando los valores se sitúan entre 20-29 ng/ml, deficiencia en valores < 20 ng/ml, deficiencia grave en valores < 10 ng/ml y toxicidad en valores > 150 ng/ml^{241,242}. Aunque en ocasiones las dosis de deficiencia y de toxicidad se han definido de forma distinta, < 15 ng/ml y > 100 o 200 ng/ml, respectivamente^{243,244}. La toxicidad por vitamina D puede comportar hipercalcemia, hipercalciuria, confusión, poliuria, polidipsia, vómitos, debilidad muscular y desmineralización²⁴⁴. Para calcular la correspondencia de los valores de ng/ml en nmol/l se debe multiplicar el valor en ng/ml por 2,496⁴⁷.

En el ámbito español, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición sugiere mantener valores de concentraciones séricas de 25(OH)D entre 30 y 50 ng/ml (75-125 nmol/l)⁵⁰.

Por otra parte, y según las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, la deficiencia de vitamina D se considera cuando los valores plasmáticos de 25(OH)D están por debajo de 10 ng/ml (25 nmol/l)²¹¹. En cambio, en Estados Unidos, según los resultados publicados en las guías del Institute of Medicine (IOM) en 2010, los niveles adecuados considerados de 25(OH)D son de 20 ng/ml en la población general y la deficiencia cuando los valores son inferiores a 12 ng/ml. Sin embargo, la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos estableció en 30 ng/ml los niveles óptimos y por debajo de 20 ng/ml la deficiencia de vitamina D en pacientes de riesgo²⁴⁵ (**Tabla 6**).


Tabla 6. Niveles de vitamina D

España	ng/ml	nmol/l
Valores óptimos	> 30	> 75
Insuficiencia	20-30	50-75
Deficiencia moderada	10-20	25-50
Deficiencia grave	< 10	< 25
Toxicidad	> 150	> 375
Reino Unido - National Institute for Health and Care Excellence		
Deficiencia	< 10	< 25
Estados Unidos - Institute of Medicine		
Valores óptimos	20	50
Deficiencia	< 12	30
Estados Unidos - Sociedad de Endocrinología		
Valores óptimos	30	75
Deficiencia	20	50

Fuente: elaboración propia.

6.3. REQUERIMIENTOS DE VITAMINA D POR SEGMENTOS DE POBLACIÓN SEGÚN LA EDAD

Existen muchas controversias en las recomendaciones de ingesta de vitamina D, principalmente debido a la falta de unos criterios universales que permitan definir un estado óptimo de esta vitamina²⁴⁶. Sin embargo, se ha constatado que las dosis diarias recomendadas se han incrementado en los últimos 10 años⁴⁷.

La Organización Mundial de la Salud define la unidad internacional (UI) de vitamina D como la actividad vitamínica de 0,025 µg de la preparación de referencia internacional de vitamina D cristalizada³³.

6.3.1. Recomendaciones de asociaciones/ sociedades o entidades españolas

En el ámbito nacional, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición recomienda los requerimientos de vitamina D por franja de edad detallada en la **Tabla 7**⁵⁰. Estos valores son coincidentes con los que recomienda el IOM en Estados Unidos.

La Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) recomienda la ingesta adecuada de calcio y vitamina D en la dieta y, en caso necesario, debe suplementarse. Se recomienda que las mujeres mayores de 50 años consuman un total de 1.200 mg de calcio al día. El uso de protectores solares, que limitan la exposición solar, y la menor producción en la piel de la vitamina D relacionada con la edad ponen a las pacientes en riesgo de obtener suficiente vitamina D. A pesar de la falta de consenso en la vitamina D óptima, se recomienda que a partir de los 50 años reciban una ingesta diaria de 800 a 1.000 UI para alcanzar niveles séricos medios de 25(OH)D de 30 ng/ml o más²⁴⁷. La evidencia indica que este nivel de 25(OH)D reduce el riesgo de fractura²⁴⁷.

Asimismo, el comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría (AEP) recomienda el mismo aporte de vitamina D diario en las etapas de la infan-

Tabla 7. Ingesta dietética recomendada de vitamina D según la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Tomado de ⁵⁰

Grupo de edad	Requerimientos medios estimados (UI/día)	Aporte dietético recomendado (UI/día)	Nivel superior de ingesta tolerable (UI/día)
0-6 meses	400	400	1.000
6-12 meses	400	400	1.500
1-3 años	400	600	2.500
4-8 años	400	600	3.000
9-70 años	400	600	4.000
> 70 años	400	800	4.000

cia que especifica el IOM, así como hace la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición²⁴⁶.

Por otro lado, la Sociedad Española de Reumatología (SER) recomienda la toma diaria de 800 UI de vitamina D en pacientes con osteoporosis, personas mayores de 65 años con riesgo de fractura, personas con déficit de vitamina D (mujeres postmenopáusicas, por ejemplo), personas con exposición solar limitada y personas con un aporte de calcio inadecuado (valores inferiores a 700-800 mg diarios)²⁴⁸.

La Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) ha publicado recomendaciones de ingesta para los distintos segmentos de población: para niños y adolescentes se sitúan entre 400-600 UI/día, para mujeres postmenopáusicas entre 600-800 UI al día y de 800-1.000 UI/día para los ancianos. En cuanto a los perfiles de paciente, en pacientes con osteoporosis la SEIOMM también recomienda ingestas de 800-1.000 UI/día, que son aplicables a los pacientes fracturados y a los que reciben corticoides²⁴⁹.

Por su parte, evaluando las recomendaciones a nivel de comunidad, el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya sugiere las dosis indicadas en la **Tabla 8** en función de la edad y condición²²⁷.

6.3.2. Recomendaciones de vitamina D en otros países

En el Reino Unido, el National Health Service (NHS)^{251,252} recomienda la suplementación de vitamina D en los siguientes casos:

- A los bebés desde el nacimiento hasta el año de edad que están siendo amamantados se les debe dar un suplemento diario que contenga de 8,5 a 10 µg de vitamina D.
- Los bebés alimentados con fórmula infantil no deben recibir un suplemento de vitamina D si consumen más de 500 ml de fórmula infantil al día, ya que esta está fortificada con vitamina D y otros nutrientes.
- Los niños de 1 a 4 años de edad deben recibir un suplemento diario que contenga 10 µg de vitamina D.
- Se recomienda la suplementación con 10 µg cuando el paciente no está al aire libre, está en una institución como un hogar de cuidado, use ropa que cubre la mayor parte de su piel, personas con piel oscura, etc.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda una ingesta de vitamina D de 8,5 µg/día en bebés de hasta 6 meses, 7 µg/día en niños de 6 meses hasta 3 años y 10 µg/día en adultos

Tabla 8. Recomendaciones de ingesta de vitamina D del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.
Tomado de ²²⁷

Edad/condición	Ingesta diaria recomendada (UI/día)	Unidad equivalente (ng/ml)	Ingesta diaria máxima (UI/día)
0-6 meses	400	20	1.000
6-12 meses	400	20	1.500
1-3 años	600	20	2.500
4-8 años	600	20	3.000
9-70 años	600	20	4.000
≥ 71 años	800	20	
Mujer embarazada o lactante	600	20	4.000



de más de 65 años y durante el embarazo y la lactancia. Actualmente no existe referencia de ingesta en pacientes de 4 a 65 años, ya que se considera que la exposición solar es suficiente. La ingesta recomendada en aquellos grupos de personas con riesgo, sin exposición solar o con ropa, es de 10 µg/día¹⁷⁹.

En Estados Unidos y Canadá, el IOM publicó en 2010 las recomendaciones consideradas de esta vitamina, que han sido aceptadas por distintas asociaciones y entidades, previamente comentadas^{50,211,240}. Sin embargo, distintos estudios han demostrado que las

recomendaciones de la IOM eran inadecuadas. Por esta razón, el Endocrine Practice Guidelines Committee (EPGC) propuso otras cantidades, sobre todo para la población adulta. Concretamente, se sugieren mayores requerimientos diarios a la población adulta mayor de 19 años, incluyendo las etapas de embarazo y lactancia, correspondiendo a 1.500-2.000 UI (Tabla 9)²¹¹.

Una reciente revisión agrupó y comparó diversas pautas nutritivas de vitamina D para los distintos grupos poblacionales (Tablas 10 y 11)²⁵³.

Tabla 9. Ingesta recomendada de vitamina D por el Institute of Medicine (IOM) y el Endocrine Practice Guidelines Committee . Adaptado de ²¹¹

Grupo de edad	Recomendaciones IOM				Recomendaciones del comité para pacientes con riesgo de deficiencia de vitamina D	
	Ingesta adecuada	Requerimientos promedio estimados	Cantidad diaria recomendada	Nivel de ingesta superior tolerable	Requerimientos diarios	Nivel de ingesta superior tolerable
Infantes						
0-6 meses	400 UI (10 µg)			1.000 UI (25 µg)	400-1.000 UI	2.000 UI
6-12 meses	400 UI (10 µg)			1.500 UI (38 µg)	400-1.000 UI	2.000 UI
Niños						
1-3 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	2.500 UI (63 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
4-8 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	3.000 UI (75 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
Varones						
9-13 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
51-70 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
> 70 años		400 UI (10 µg)	800 UI (20 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
Mujeres						
9-13 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
51-70 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
> 70 años		400 UI (10 µg)	800 UI (20 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
Embarazadas						
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
En lactancia*						
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI

Tabla 10. Pautas de ingesta de vitamina D en bebés, niños y mujeres embarazadas o lactantes. Adaptado de ²⁵³

Autoridad y/o país (año)	Ingesta recomendada de vitamina D (UI/(día))				
	0-1 años	1-3 años	4-18 años	Embarazadas	En lactancia
Nuevas guías					
IOM (2010)	400	600	600	600	600
Australia-Nueva Zelanda (2013)	400	600	600	600	600
AACH (2012)	400	800	800	800	800
Países nórdicos (2012)	400	400	400	400	400
OMS-FAO (2003/2012)	200	200	200	200	200
Reino Unido (SACN 2016)	340-400	400	400	400	400
Holanda (2012)	400	400	400	400	400
Bélgica (2009)	400	400	400	800	800
Francia (Société Française de Nutrition; 2012)	800-1.000	400	80.000-100.000 dos veces/año	400	400
Endocrine Society (2011)	400-1.000	400-1.000	400-1.000	600-2.000	600-2.000
EFSA -borrador- (2016)	400	600	600	600	600
Guías anteriores²⁴					
Albania	200	200	200	200	200
Bosnia y Herzegovina (entidad: Federación de Bosnia y Herzegovina)	300	400	400	300	400
Bosnia y Herzegovina (entidad: República Srpska)	200	200	200	200	200
Brasil	200	200	200	200	200
Bulgaria	200	200	200	200	200
China	400	400	200	340	400
Croacia	ND	400	300	400	400
Estonia	ND	300	300	400	400
Comunidad Europea (1993)	280-340	400	0-400	400	400
Comunidad Europea	ND	400	300	400	400
Grecia	ND	400	300	400	400
Hungría	400	400	400	400	400
Irlanda	340	400	300	400	400
Italia	ND	400	300	400	400
Japón	180	120	160	300	300
Letonia	400	400	400	400	400
Lituania	400	400	200	400	400
Macedonia (antigua República Yugoslava de Macedonia)	300	400	400	400	400
México	200	200	200	200	200
Montenegro	200	200	200	200	200
Polonia	200	200	200	200	200
Portugal	200	200	200	200	200
Rumanía	400	400	300	ND	ND
Federación Rusa	400	400	100	500	500

**Tabla 10. Pautas de ingesta de vitamina D en bebés, niños y mujeres embarazadas o lactantes. Adaptado de ²⁵³ (Cont.)**

Autoridad y/o país (año)	Ingesta recomendada de vitamina D (UI/(día))				
	0-1 años	1-3 años	4-18 años	Embarazadas	En lactancia
Serbia	ND	400	400	ND	ND
Eslovaquia	300	400	400	400	400
Eslovenia	300	400	400	200	200
Corea del Sur	200	400	400	400	400
Sudeste asiático	200	200	200	200	200
España	400	400	200	400	400
OMS-FAO	200	200	200	200	200

Esta tabla muestra la ingesta recomendada de vitamina D en las guías actualizadas en los últimos 10 años (Guías nuevas) y en las pautas anteriores. La mayoría de los valores son la ingesta diaria recomendada (IDR) o la ingesta de nutrientes de referencia (INR). Sin embargo, para los bebés, el Institute of Medicine y el Comité Científico Asesor sobre Nutrición utilizan una ingesta adecuada o "ingesta segura", respectivamente, debido a la falta de datos suficientes para definir una IDR o un INR.

^aLos datos de las guías anteriores se obtienen de la base de datos de micronutrientes de EURRECA - Base de datos de nutrición de Serbia, utilizando el motor de búsqueda Nutri-RecQuest 143.

AACH, Alemania, Austria y Confederación Helvética (Suiza); EFSA, Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria; FAO, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación; IOM, Institute of Medicine; IU, unidades internacionales; ND, no determinado; SACN, Comité Científico Asesor sobre Nutrición.

Tabla 11. Pautas de ingesta de vitamina D en adultos y ancianos. Adaptado de ²⁵⁴

Autoridad y/o país (año)	Ingesta recomendada de vitamina D (UI/(día))			
	20 años	50 años	65 años	> 75 años
Nuevas guías				
IOM (2010)	600	600	600	800
Australia-Nueva Zelanda (2013)	600	600	600	800
AACH (2012)	800	800	800	800
Países nórdicos (2012)	400	400	400	800
OMS-FAO (2003/2012)	200	200	200	200
Reino Unido (SACN 2016)	400	400	400	400
Holanda (2012)	400	400	800	800
Bélgica (2009)	400	400	400	800
Francia (Société Française de Nutrition; 2012)	200	200	400-600	400-600
Endocrine Society (2011)	600-2.000	600-2.000	600-2.000	800-2.000
EFSA -borrador (2016)	600	600	600	600
Guías anteriores^a				
Albania	400	400	ND	600
Bosnia y Herzegovina (entidad: Federación de Bosnia y Herzegovina)	400	200	200	200
Bosnia y Herzegovina (entidad: República Srpska)	200	200	600	600
Brasil	200	200	200	200
Bulgaria	200	200	400	500
China	200	300	400	400
Croacia	200	200	200	200
Estonia	300	300	400	400

Tabla 11. Pautas de ingesta de vitamina D en adultos y ancianos. Adaptado de ²⁵⁴ (Cont.)

Autoridad y/o país (año)	Ingesta recomendada de vitamina D (UI/(día))			
	20 años	50 años	65 años	> 75 años
Comunidad Europea (1993)	200	200	400	400
Comunidad Europea	200	200	400	400
Grecia	200	220	220	220
Hungría	400	400	600	600
Irlanda	200	300	400	400
Italia	200	200	200	200
Japón	200	200	200	200
Letonia	200	200	ND	ND
Lituania	300	200	200	200
Macedonia (antigua República Yugoslava de Macedonia)	200	200	400	600
México	200	200	400	600
Montenegro	200	200	400	600
Polonia	200	200	500	600
Portugal	200	200	200	200
Rumanía	100	100	100	100
Federación Rusa	300	233	200	200
Serbia	200	200	250	300
Eslovaquia	200	400	400	400
Eslovenia	200	200	500	600
Corea del Sur	200	400	600	600
Sudeste asiático	200	200	500	600

Esta tabla muestra la ingesta recomendada de vitamina D en las guías actualizadas en los últimos 10 años (Guías nuevas) y en las pautas anteriores. La mayoría de los valores son la ingesta diaria recomendada (IDR) o la ingesta de nutrientes de referencia (INR). Sin embargo, para los bebés, el Institute of Medicine y el Comité Científico Asesor sobre Nutrición utilizan una ingesta adecuada o "ingesta segura", respectivamente, debido a la falta de datos suficientes para definir una IDR o un INR.

[§] Los datos de las guías anteriores se obtienen de la base de datos de micronutrientes de EURRECA - Base de datos de nutrición de Serbia, utilizando el motor de búsqueda Nutri-RecQuest 143.

AACH, Alemania, Austria y Confederación Helvética (Suiza); EFSA, Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria; FAO, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación; IOM, Institute of Medicine; IU, unidades internacionales; ND, no determinado; SACN, Comité Científico Asesor sobre Nutrición.

6.3.3. Recomendaciones de tratamiento en las diferentes especialidades, consensos, poblaciones y perfiles de paciente

El objetivo terapéutico debe individualizarse según la edad, el estado cognitivo y las patologías de base. Existen tres niveles en terapéutica:

- Niveles de exposición a la luz.
- Alimentación (dieta) y alimentos fortificados.
- Suplementos tipo fármacos.

6.3.3.1. Niveles de exposición a la luz

Es difícil hacer recomendaciones globales sobre los niveles adecuados de exposición a la luz solar debido a las diferencias que se han demostrado en función de la latitud, la altitud, la época del año, la edad, la pigmentación de la piel y la vestimenta, entre otros²⁵⁰.

Aun así, en el ámbito nacional, y de forma general, para una adecuada producción de vitamina D se recomienda una exposición al sol sin protección durante



10-15 minutos teniendo el rostro, las manos y los brazos al descubierto, durante la primavera, el verano y el otoño^{210,249}. En este sentido, la Comunidad de Madrid sugiere que es suficiente con este mismo tiempo, pero solo dos o tres veces por semana²⁴⁹.

En esta recomendación es de especial importancia considerar el potencial riesgo de lesiones dermatológicas, así como el hecho de que la utilización de protectores solares reduce la efectividad de la exposición solar para la síntesis de vitamina D²⁵⁴.

Otro estudio ha descrito que para obtener 25 µg (1.000 UI) de colecalciferol a partir de una exposición moderada a la radiación UVB, un joven blanco necesita 4 minutos de exposición solar con un 25% de la superficie corporal al descubierto, mientras que una persona mayor, o con piel más oscura, puede necesitar hasta 18 minutos²⁵⁴.

6.3.3.2. Alimentación (dieta) y alimentos fortificados

Es mínima la influencia de la dieta sobre el estado de vitamina D, ya que de la alimentación solo se obtienen entre 3,7 y 5,9 µg (148-236 UI) de vitamina D al día²⁵⁵. Aun así, hay alimentos ricos en vitamina D. Los principales que detalla la Fundación Española de Nutrición son el pescado graso (atún, bonito, sardinas, boquerones, etc.), el hígado (patés, *foie-gras*) y los huevos²⁴⁹. Asimismo, el Servicio Madrileño de Salud también recomienda a los pacientes la ingesta de otros alimentos ricos en vitamina D, entre los que se incluyen la leche, el yogur, los zumos o los cereales enriquecidos con vitamina D, y pescados como el salmón, la caballa y el atún. También presenta un elevado contenido de esta vitamina el aceite de hígado de bacalao²⁴⁹.

Como la Comunidad de Madrid constata que no está demostrado que tomar alimentos con suplementos de calcio y/o vitamina D tenga efectos positivos sobre la calidad del hueso, considera que no sería necesaria su ingesta²⁵⁶. La Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria (CAMFIC) recomienda a los pacientes con osteoporosis la ingesta de claras de huevo, pescado de agua salada e hígado⁴⁷.

En Canadá, las principales fuentes dietéticas de vitamina D provienen de la fortificación obligatoria de la

margarina, la leche (tanto las formas líquidas como en polvo) y bebidas de origen vegetal, y de la fortificación opcional de jugos de frutas y yogures²⁵⁴. En este sentido, a nivel mundial, en Estados Unidos, Canadá y Finlandia es donde la fortificación de alimentos está más regulada y, por lo tanto, es de práctica habitual²⁵⁴, con las ventajas que esto conlleva.

6.3.3.3. Suplementos tipo fármacos

La pauta de administración de vitamina D o sus derivados puede ser diferente en función de la edad, el peso, el problema de salud que afecte a cada paciente y el nivel sérico de 25(OH)D. Una estimación clínicamente útil es considerar que 1 µg (40 UI) de vitamina D al día aumenta los niveles séricos de 25(OH)D en 0,7-2,0 nmol/l (0,28-0,8 ng/ml)²⁴⁴. Asimismo, aunque la variabilidad individual puede influir, se ha descrito que la ingesta de 1.000 UI de vitamina D al día presenta un incremento aproximado de 10 ng/ml de 25(OH)D sérica²⁵⁷.

En el ámbito nacional, la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP)²⁵⁸ recomienda la suplementación de vitamina D a niños y adolescentes cuando:

- El contenido de vitamina D en la leche humana es bajo, por lo que los niños menores de un año alimentados exclusivamente con leche materna necesitan suplementos de vitamina D, iniciando su administración en los primeros días de vida. Las fórmulas artificiales de lactancia contienen aproximadamente 400 UI/l de vitamina D, por lo que también los niños alimentados con fórmulas necesitarán suplementos de 400 UI/día de vitamina D hasta que sean capaces de tomar un litro de fórmula al día.
- Los niños prematuros menores de un año de edad precisan una ingesta de vitamina D de 200 UI/kg/día hasta un máximo de 400 UI/día.
- Tras la fase de lactancia, los niños o adolescentes que tengan factores de riesgo de déficit de vitamina D y que no obtengan 400 UI/día con la ingesta de un litro de leche enriquecida o alimentos enriquecidos o una adecuada exposición solar, deben recibir un suplemento de vitamina D de 400 UI/día.

En la población adulta se han especificado actuaciones en enfermedades concretas. La ERC Andalu-

cía 2015²⁵⁹ recomienda que los pacientes que padecen ERC en los estadios 4-5 (no diálisis) y presentan alteraciones del metabolismo mineral deben iniciar tratamiento con metabolitos activos y análogos de la vitamina D según los niveles de hormona paratiroidea (PTH) intacta. La dosis inicial recomendada de calcitriol es de 0,25-0,50 µg (10-20 UI) cada 24-48 horas y la de alfacalcidol de 0,25 (10 UI) µg cada 24 horas. La dosis recomendada de paricalcitol en estos estadios es de 1 µg (40 UI) cada 24 horas (o 2 µg [80 UI] cada 48 horas). Por otro lado, la Sociedad Española de Nefrología recomienda que en pacientes con ECR en estadio 3 se administre una dosis inicial de calcitriol de 0,25 µg (10 UI) cada 48 horas o de alfacalcidol de 0,25 µg (10 UI) cada 24 horas. Estas dosis se pueden regular en función de cómo se modifique la cantidad del metabolito detectado en sangre. En el estadio 4 se recomienda 0,5 µg/48 h (20 UI/48 h) o 0,25 µg/24 h (10 UI/24 h) y alfacalcidol 0,25-0,5 µg/24 h (10-20 UI/24 h)²⁴³.

En esta misma alteración, en pacientes con osteoporosis, Aguilar del Rey recomendó seguir el algoritmo presentado en la **Figura 3**, donde se especifica la posología según el paciente presente o no un riesgo añadido de déficit de vitamina D²⁴¹.

En Cataluña se ha recalado que las personas mayores no tienen que tomar vitamina D de forma rutinaria. Solo es necesaria dicha suplementación en caso de que se confirme la deficiencia mediante mediciones sanguíneas, y el tratamiento tiene que ser individualizado en función del riesgo de caídas²⁵⁰. De igual manera, la Comunidad de Madrid sugiere que no está indicada la suplementación de calcio y vitamina D en mujeres menopáusicas sanas²⁶⁰.

Las Endocrine Society Clinical Practice Guidelines²⁰⁹ han especificado los aportes de vitamina D necesarios en ciertas condiciones de riesgo de déficit de vitamina D:

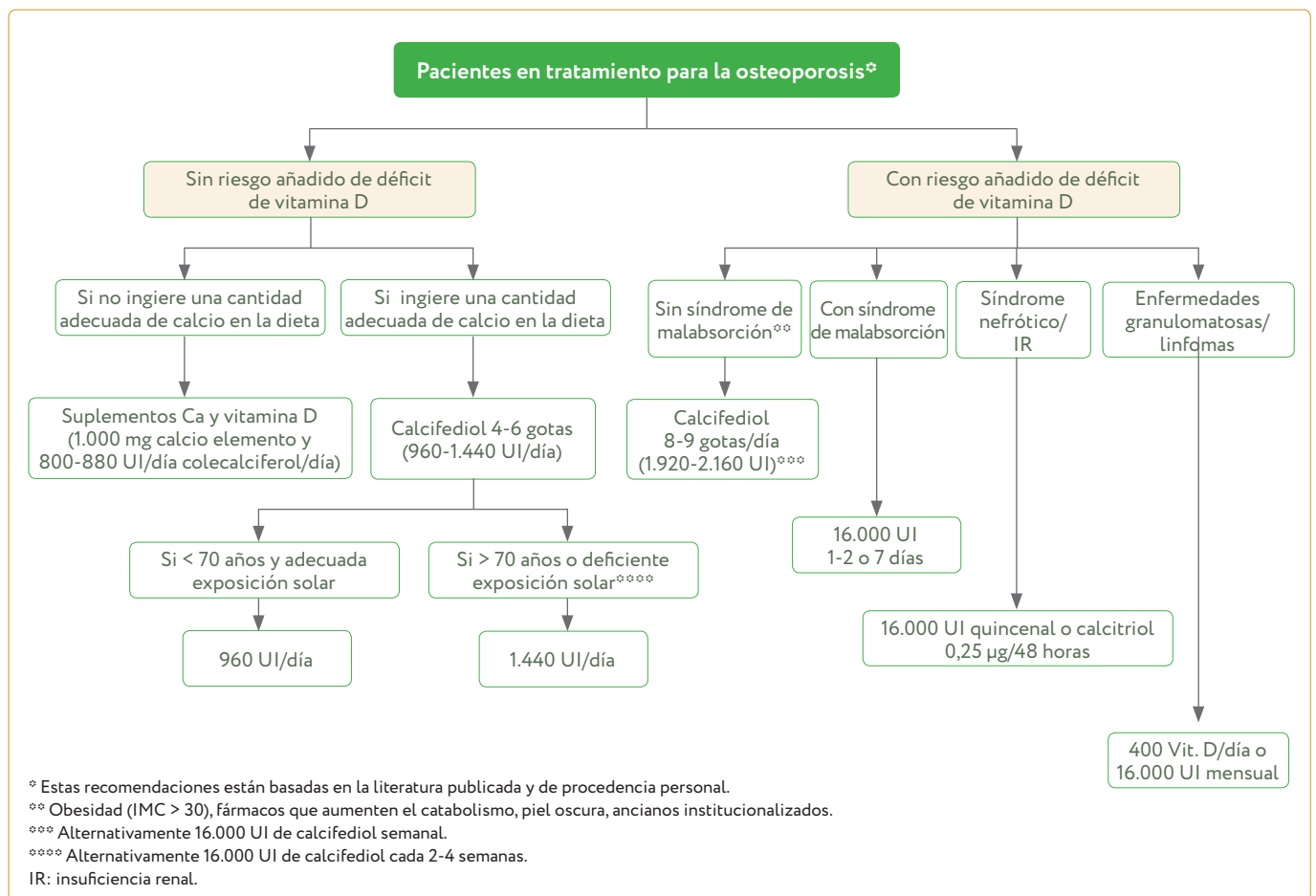


Figura 3. Algoritmo de prevención de la deficiencia de vitamina D una vez que la D₂ ya se ha convertido en calcifediol. Adaptado de ²⁴¹.



- **Bebés de 0-1 año de edad que padecen deficiencia de vitamina D:** tratamiento de 2.000 UI/día de vitamina D o 50.000 UI/semana durante 6 semanas hasta llegar a niveles de 25(OH)D de 30 ng/ml y seguir con una dosis de mantenimiento de 400-1.000 UI/día.
- **Niños de 1-18 años de edad que padecen deficiencia de vitamina D:** 2.000 UI/día de vitamina D o 50.000 UI/semana de vitamina D durante 6 semanas hasta llegar a niveles de 25(OH)D de 30 ng/ml y seguir con una dosis de mantenimiento de 600-1.000 UI/día.
- **Adultos con deficiencia de vitamina D:** 50.000 UI/semana de vitamina D durante 8 semanas o 6.000 UI/día hasta alcanzar niveles de vitamina D por encima de 30 ng/ml, seguido de una dosis de mantenimiento de 1.500-2.000 UI/día.
- **En pacientes obesos, pacientes que padecen síndromes de malabsorción y pacientes que siguen una medicación que afecta al metabolismo de la vitamina D** recomiendan dosis de 6.000-10.000 UI/día de vitamina D hasta llegar a niveles de más de 30 ng/ml de 25(OH)D y seguir con un tratamiento de mantenimiento de 3.000-6.000 UI/día.

Cabe destacar que, a nivel general, la mayoría de los datos disponibles y las recomendaciones de las sociedades científicas se basan en la administración de suplementos orales de vitamina D₃ o D₂. Sin embargo, las formulaciones presentes en cada país son diferentes²⁶¹.

En España existen comercializados distintos fármacos con vitamina D que incluyen colecalciferol (vitamina D₃), calcifediol o calcitriol. Normalmente se usa la vitamina D en prevención, mientras que se administra calcifediol para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D²⁴¹. Por otro lado, en América se comercializa ergocalciferol (vitamina D₂), que se receta tanto para la prevención como para el tratamiento de la deficiencia²⁴¹. El ergocalciferol es mucho menos activo que el colecalciferol (un 87% más potente)²⁴¹.

Aunque la eficacia del tratamiento con vitamina D está demostrada, no existe consenso sobre qué metabolito utilizar ni en qué dosis²⁶². Fuera del hipoparatiroidismo y de la insuficiencia renal crónica, las relaciones entre la posología oral con 1,25(OH)D, 25(OH)D y colecalciferol para alcanzar niveles óptimos de estos en individuos no están establecidas²⁶³. Recientemente se ha constatado que 25(OH)D y vitamina D no son

equipotentes. El calcifediol o 25(OH)D es un metabolito de la vitamina D muy eficaz en la normalización de las concentraciones séricas de 25(OH)D, ya que su cuantificación en suero está valorando exactamente la administración y absorción del fármaco. Así, se ha descrito su uso tanto a dosis bajas como elevadas, según las necesidades del paciente²⁶⁴. Concretamente, el calcifediol es de 3 a 6 veces²⁶⁵ o de 4 a 5 veces²⁶⁶ más potente que el colecalciferol, y así alcanza niveles séricos de 25(OH)D superiores tanto a medio como a largo plazo. Por esta razón se recomienda que las dosis de calcifediol sean de 4 a 5 veces más bajas²⁶⁵. Sin embargo, todavía no se ha llegado a un consenso sobre el factor de conversión que se debe utilizar para calcular la equivalencia con la vitamina D₃ cuando se administra calcifediol²⁶⁴.

El calcifediol, en comparación con el colecalciferol, es más hidrofílico, tiene una vida media más corta y proporciona un aumento más rápido y sostenido en los niveles de 25(OH)D²⁶⁴. Muchos autores coinciden en que la administración de calcifediol presenta muchas ventajas respecto a los otros fármacos existentes. Esto incluye la facilidad de administración (que es garantía de una mayor adherencia), la absorción y la efectividad, ya que induce un aumento rápido y sostenible de los niveles séricos de 25(OH)D. Asimismo, es fácil de valorar el aporte del fármaco debido a que no necesita metabolización^{241,267}. Además, en ciertas circunstancias clínicas, la recomendación de ergocalciferol o colecalciferol no es necesariamente la terapia más adecuada. Este es el caso de los pacientes con insuficiencia hepática avanzada, que no pueden hidroxilar la vitamina D nativa debido a la cantidad insuficiente de citocromos requeridos para la 25-hidroxilación. Los pacientes con alguna otra alteración hepática también se ven afectados por esta misma circunstancia²⁷².

Distintos son los estudios que han comparado los efectos de la suplementación de vitamina D con la de calcifediol. En este sentido, un estudio realizado en mujeres postmenopáusicas detectó mayores beneficios utilizando calcifediol que vitamina D²⁶⁸. Asimismo, en un estudio aleatorizado controlado en adultos sanos se analizó la efectividad de la ingesta de calcifediol en comparación con la cantidad equivalente de colecalciferol en la elevación de los niveles de 25(OH)D durante el invierno. Concretamente, se detectó que cada microgramo de calcifediol administrado por vía oral era 5 veces más efectivo para elevar las cantidades de 25(OH)D en suero en adultos

mayores en invierno²⁶⁹. Asimismo, una reciente revisión ha constatado que el calcifediol oral aumenta más rápido las concentraciones de 25(OH)D que el colecalciferol, es 3,2 veces más potente (y se necesitan dosis más bajas), presenta una tasa de absorción intestinal más elevada (siendo especialmente útil en caso de disminución de la capacidad de absorción intestinal), presenta una curva de dosis-respuesta lineal y la ingesta oral intermitente da como resultado una concentración de 25(OH)D bastante estable en comparación con el tratamiento con colecalciferol²⁷⁰.

Haciendo referencia al uso de calcifediol en general, Aguilar del Rey²⁴¹ recomienda, en casos de insuficiencia de vitamina D, tratamientos con calcifediol en dosis de 16.000 UI semanales durante 5 semanas, y 5 dosis más quincenales. Seguidamente, si no se han alcanzado los objetivos deseados, recomienda repetir la dosis cada 2 semanas. Por otro lado, cuando el paciente presenta deficiencia, recomienda la administración de 16.000 UI semanales durante 8-10 semanas. Si los valores bajos de esta vitamina perduran, se recomienda repetir la dosis durante 8-10 semanas más. Una vez adquiridos los niveles normales, se precisa administrar una dosis

de mantenimiento de 16.000 UI cada 2-4 semanas. Sin embargo, de acuerdo con las tendencias actuales de mantener unos niveles séricos entre 30-50 ng/ml, estas dosis podrían ser excesivas.

Por otro lado, en condiciones de deficiencia grave se considera hacer un tratamiento más agresivo administrando una dosis de choque de 180.000 UI seguida de una dosis de mantenimiento semanal de 16.000 UI. Este mismo autor sugiere otras posologías en situaciones especiales, incluyendo obesidad, tratamiento con ciertos fármacos, ancianos institucionalizados, síndrome de malabsorción, etc., donde en función del caso se recomienda la administración de 16.000 UI de calcifediol cada 1, 2 o 7 días durante 8-12 semanas (**Figura 4**)²⁴¹.

Un reciente estudio observacional retrospectivo evaluó dos pautas diferentes de calcifediol (0,266 mg cada 15 días o una vez al mes) en pacientes con osteoporosis. Con las dos pautas se detectó un porcentaje similar de pacientes con niveles de 25(OH)D superiores a 20 o 30 ng/ml y en la concentración de PTH intacta, sugiriendo que el tratamiento adecuado

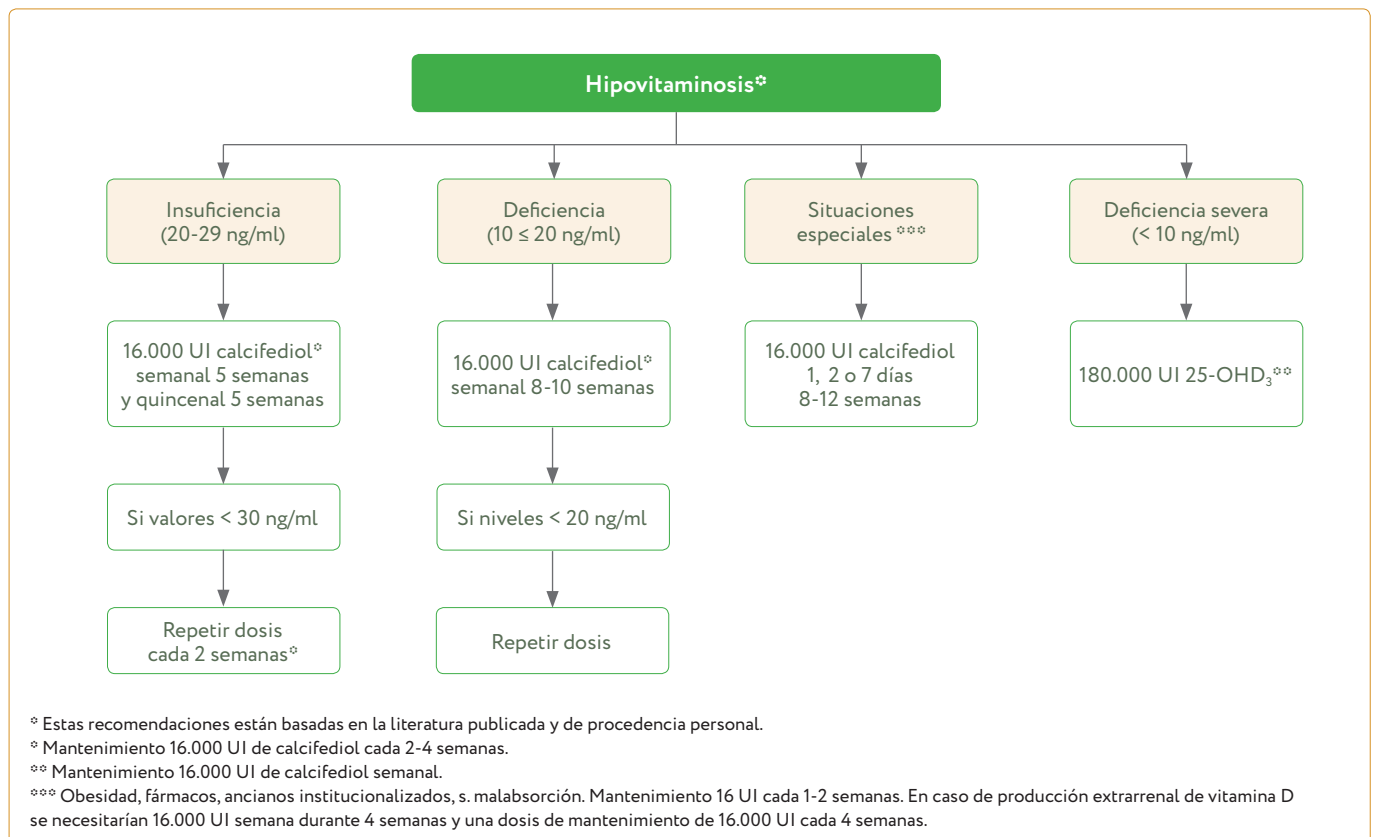


Figura 4. Algoritmo de tratamiento con calcifediol de la deficiencia de vitamina D. Adaptado de ²⁴¹.



en este perfil de paciente es la administración mensual de 0,266 mg de calcifediol²⁷¹.

Otro autor sugiere que en pacientes con hipovitaminosis D la administración de una dosis inicial de 16.000 UI semanales durante 4 semanas y una dosis de mantenimiento cada 3-4 semanas son suficientes para mantener niveles séricos de 25(OH)D óptimos²⁶¹.

También se ha detectado que la administración diaria de 500 µg de calcifediol durante un mes en mujeres adultas de entre 24 y 72 años era una buena alternativa para la mejora de la deficiencia de vitamina D y el metabolismo del calcio. Concretamente, se observó un aumento inicial rápido de los niveles séricos de 25(OH)D con incremento concomitante de los niveles de 1,25(OH)D, y con una disminución de los niveles de PTH²⁷². Asimismo, los beneficios sobre el perfil lipídico de mujeres postmenopáusicas osteopénicas tratadas con atorvastatina mediante la administración de calcifediol también han sido superiores. Así, se sugirió que este metabolito puede almacenarse en el hígado, asegurando así un mayor efecto sobre la biosíntesis de colesterol o metabolismo de la atorvastatina²⁷³.

En pacientes con hiperparatiroidismo secundario con VIH se ha constatado que la administración de 16.000 UI de forma mensual es segura, fácil de administrar y muy efectiva en la mejora de los niveles de 25(OH)D²⁷⁴. De forma similar, en pacientes con hiperparatiroidismo secundario asociado a insuficiencia de vitamina D en la ERC, la administración de una versión modificada de la formulación de calcifediol a una dosis de 30, 60, 90 µg/día (1.200, 2.400, 3.600 UI/día) incrementó los niveles séricos de 25(OH)D en más del 90% de los pacientes¹⁵⁹. Asimismo, la administración de 480-960 UI/día de calcifediol a pacientes con hiperparatiroidismo primario leve y deficiencia de vitamina D aumentó significativamente la media de 25(OH)D y los valores basales de PTH, sin afectar a la concentración de calcio²⁷⁵.

Por otra parte, el tratamiento de la deficiencia de vitamina D en pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento de insulina, la administración de 16.000 UI de calcifediol oral una vez por semana durante un mínimo de 8 semanas, mejoró los valores basales de glucosa sin producir hipercalcemia¹²⁷.

En pacientes con deficiencia de vitamina D que hacen hemodiálisis se ha observado que la suplementación diaria de 10 o 30 µg/día (400 o 1.200 UI/día) (en función de la gravedad de la deficiencia inicial) mejora todos los problemas que la deficiencia conlleva. Se observó una mejora en el recambio óseo excesivo, incremento de los niveles de albúmina sérica y de los de calcio y fósforo²⁷⁶. En este sentido, la Sociedad Española de Diálisis y Trasplantes, en las alteraciones del metabolismo mineral y óseo de la enfermedad renal crónica aconseja la utilización de calcifediol hasta normalizar los niveles de 25(OH)D. Sin embargo, se ha demostrado que la suplementación de 6 dosis de calcifediol (266 µg o 10.540 UI) presenta mejores resultados en pacientes con hemofiltración en línea¹⁶¹.

Tras la suplementación de calcifediol (en insuficiencia, 2.285 UI/día, y en deficiencia, 3.200 UI/día) durante 3 meses en pacientes con enfermedad hepática crónica consiguió normalizar los niveles séricos de 25(OH)D en el 94% de los pacientes, así como el número de plaquetas, albúmina y el estado funcional de esta enfermedad¹⁷⁷.

6.3.4. Recomendaciones para el seguimiento y mediciones de los niveles de hormona D, calcio, fósforo y hormona paratiroidea

La 1,25(OH)₂D estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino mediante la unión con el receptor de la vitamina D. Además, cuando existe deficiencia de vitamina D o los niveles de calcio son bajos, se da un incremento secundario de la PTH para así aumentar la síntesis de calcitriol e inhibir la de la enzima 24-hidroxilasa, responsable de la inactivación de esta vitamina³³.

Por este motivo se sugiere medir regularmente los niveles de calcio y PTH en pacientes con ERC que reciban suplementos de calcifediol²⁷⁵.

Como dijimos anteriormente, en los pacientes suplementados se suelen monitorizar los niveles de 25(OH)D una vez al año (en ocasiones a los 6 meses)^{277,278} y nunca antes de los 3 meses, ya que se ha demostrado que se produce una meseta en los niveles a los 3-4 meses de la suplementación^{50,241,254}.



CAPÍTULO 7

IMPACTO ECONÓMICO DEL USO DE HORMONA D

La deficiencia de vitamina D es actualmente un tema de especial interés y alta preocupación en salud pública debido a la gran cantidad de enfermedades con las que parece estar relacionada. Por esta razón, diversos estudios han sugerido modelos o evaluado datos para predecir la rentabilidad o el posible beneficio económico de mantener niveles adecuados de esta vitamina.

Estos estudios de coste-efectividad generalmente están relacionados con la asociación de la deficiencia de vitamina D y la osteoporosis y, por consiguiente, las fracturas óseas²⁷⁹⁻²⁸¹. En este sentido, aunque con dudas razonables, se ha observado que la suplementación de vitamina D y calcio en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres tratadas con glucocorticoides, en comparación con el grupo no tratado, disminuía un 12-30% el riesgo de fracturas, con un ahorro de 250 dólares por fractura evitada²⁸². Asimismo, la rentabilidad de la suplementación con vitamina D y calcio se estudió mediante un modelo de simulación de Markov en varones y mujeres mayores de 60 años con osteoporosis (densidad mineral ósea, $T\text{-score} \leq 2,5$). El coste de la suplementación por año de vida ganado (QALY) correspondió a 40.578 euros y 23.477 euros en mujeres y varones, respectivamente. Estos valores disminuyeron al aumentar la edad, llegando a valores donde el coste del tratamiento era menor que el coste de las repercusiones del grupo sin tratamiento a la edad de 80 años²⁸³.

Por otro lado, en el Reino Unido se evaluó la prescripción de colecalciferol 800 UI a todos los adultos mayores de 65 años y se estimó una reducción del número de fracturas de cadera de 65.400 a 45.700 (30%), evitando casi 1.700 muertes y ahorrando 22 millones de libras anuales²⁸⁴. Con estos resultados se justifica claramente la recomendación de la suplementación con vitamina D en esta población de riesgo.

Además de estudiar el impacto económico a nivel óseo, se ha constatado que niveles adecuados de vitamina D producen beneficios económicos en otras enfermedades, incluyendo diferentes tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus (DM), infecciones bacterianas y víricas y enfermedades autoinmunitarias como la esclerosis múltiple²⁸⁵. También se ha relacionado la deficiencia de vitamina D con la enfermedad renal crónica, en particular con el hiperparatiroidismo secundario asociado a esta enfermedad²⁸⁶.

En 2005, Grant *et al.* estimaron que un número significativo de muertes prematuras por cáncer podrían estar relacionadas con la deficiencia de vitamina D. En 2004, el gasto económico asociado a este problema estimado era de 40-56 billones de dólares, lo que sugería que un incremento de vitamina D reduciría estos gastos asociados en Estados Unidos, Reino Unido y, en general, en otras partes²⁸⁷. Igualmente, este mismo autor estimó en 2006 una reducción en el gasto económico europeo si el nivel medio de 25(OH)D en suero aumentara al menos a 40 ng/ml, basado en la evidencia científica existente. En concreto, se analizaron un total de 17 países, que en 2006 incluían 363 millones de habitantes. Una vez detectados los problemas o enfermedades relacionados con la deficiencia de la vitamina D con más impacto económico (fracturas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, DM y enfermedades infecciosas), se estudiaron los gastos económicos estimados a partir de estudios europeos, estadounidenses y canadienses. Estas estimaciones incluyeron costes directos (prevención, cribado y tratamiento) e indirectos (tiempo perdido en el trabajo, servicios de cuidadores y mortalidad prematura). Los autores detectaron que incrementar los niveles de calcidiol en los habitantes europeos podría comportar una reducción del 17,7% (18.700 millones de euros/año). Por el contrario, los



costes de la suplementación con vitamina D se estimaron en 10.000 millones de euros/año, sugiriendo un gran beneficio debido a la suplementación²⁸⁸.

Además de existir evidencias de la repercusión económica a nivel europeo, estas repercusiones también se observaron posteriormente en un estudio en Canadá, donde se analizó el impacto económico y las muertes prematuras atribuidas a niveles bajos de 25(OH)D. En concreto, dentro de las enfermedades consideradas se incluyeron el cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, esclerosis múltiple, caídas y fracturas, neumonía, septicemia y los resultados del embarazo. Se estimó que si se incrementaban los niveles de 25(OH)D sérica a medianas de 105 nmol/l (en lugar del 67nmol/l detectado) se reducirían un 16,1% las muertes de esta localidad y un 6,9% (14,4 billones de dólares) los gastos económicos asociados²⁸⁹. Este mismo autor, posteriormente, hizo

una revisión parecida evaluando la idea de incrementar la vitamina D hasta 100 nmol/l(40 ng/ml) en la población canadiense. Se incluyeron distintas enfermedades (cardiovasculares, cáncer, infecciones respiratorias, DM, esclerosis múltiple, Alzheimer, caídas, fracturas y alteraciones musculoesqueléticas) y se constató que si se incrementaba hasta los 100 nmol/L la concentración media de 25(OH)D recomendada, se evitarían 12,5 billones de euros/año de gastos asociados y 23.000 muertes prematuras/año²⁹⁰.

Estos resultados evidencian la importancia de la determinación de los niveles de 25(OH)D en la población, sobre todo en poblaciones de riesgo. Esto debería seguirse de un tratamiento de vitamina D como una estrategia altamente rentable, puesto que supone un incremento de la calidad de vida del paciente y reduce significativamente el gasto económico asociado con las consecuencias del déficit de vitamina D.



CAPÍTULO 8

CONTROVERSIAS SOBRE LOS BENEFICIOS DE LA VITAMINA D

Las controversias sobre los beneficios de la vitamina D vienen de lejos. El ensayo clínico publicado en 1992 por Chapuy *et al.*, donde encontraban un efecto protector de los suplementos de calcio y vitamina D sobre fracturas y masa ósea³⁰¹, fue contestado varios años después con la publicación de un ensayo similar (aunque con diferencias ostensibles) por Lips *et al.*³⁰², donde no observaron dichos beneficios. Desde entonces asistimos periódicamente a la publicación de nuevos ensayos, revisiones sistemáticas y metaanálisis con resultados contradictorios. En numerosos estudios observacionales se ha encontrado una asociación entre niveles séricos bajos de vitamina D y la aparición y agravación de numerosas enfermedades; sin embargo, en ensayos clínicos de intervención no se ha podido demostrar ninguna causalidad. Al margen de las diferencias metodológicas entre los estudios observacionales y los ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, existen una multitud de variables que van a incidir en los resultados (edad, tiempo, dosis, metabolito empleado, factores genéticos, niveles séricos, etc.), por lo que la búsqueda de datos científicos incontestables va a seguir siendo la búsqueda del Santo Grial.

Tras haberse publicado en 2018 algunas revisiones sistemáticas y metaanálisis que ponen en duda los beneficios óseos^{303,304} y extraóseos^{94,305} de la vitamina D, este grupo HD quiere hacer las siguientes consideraciones:

1. En abril de 2018 se publicaron simultáneamente las recomendaciones de los Grupos de Trabajo de los Servicios Preventivos de Estados Unidos (USPSTF), uno en relación con fracturas³⁰³ y otro en relación con caídas³⁰⁵. El USPSTF no recomienda la suplementación con calcio y vitamina D, solos o combinados, para la prevención primaria de fracturas en adultos sanos que viven en la comunidad³⁰³, y tampoco lo recomienda para prevenir caídas, al

no encontrar evidencia de que la suplementación con vitamina D reduzca el número de fracturas, caídas o el número de personas que experimentan una caída. Sin embargo, hay que aclarar que estas recomendaciones están realizadas a la población sana y no se aplican a las personas con antecedentes de fracturas osteoporóticas, mayor riesgo de caídas o diagnóstico de osteoporosis o deficiencia de vitamina D, como se encargaron de recordar diferentes editoriales^{306,307}. Por tanto, los enfermos con osteoporosis, con fracturas, que presenten un mayor riesgo de caídas o deficiencia de vitamina D deben continuar con los suplementos de calcio y vitamina D prescritos por sus médicos.

2. En octubre de 2018, Bolland y su grupo³⁰⁴ publicaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre los suplementos de vitamina D y la salud musculoesquelética, sembrando una gran preocupación en los enfermos y médicos, ya que concluyen que los suplementos de vitamina D no previenen ni fracturas ni caídas, y que no tienen efectos clínicamente significativos en la densidad mineral ósea (DMO). Sin embargo, ha habido una gran contestación a esta publicación:

- La IOF hizo una declaración tras la publicación del artículo³⁰⁸, donde recomienda a los pacientes con osteoporosis no abandonar los suplementos de vitamina D. Diferentes autoridades de la IOF advierten que el metaanálisis de Bolland no aborda el uso combinado de calcio (cuando las recomendaciones internacionales abogan por el uso combinado de vitamina D y calcio [dietético o en suplementos]); además, solo unos pocos ensayos contemplaban a pacientes con deficiencia de vitamina D, por lo que no se pueden hacer conclusiones en este grupo de población. Por último, tampoco ha contemplado el uso combinado de



la vitamina D con los tratamientos para la osteoporosis cuando guías de práctica clínica en todo el mundo recomiendan su uso combinado.

- Gallagher publicó una editorial en noviembre de 2018³⁰⁹ y, después de hacer un resumen de los resultados del metaanálisis de Bolland, resalta algunos aspectos de este estudio. En relación con la DMO no hubo cambios clínicamente relevantes, sin embargo, después del análisis de subgrupos en aquellos con una concentración sérica de 25(OH)D < 10 ng/ml hubo un aumento significativo en la DMO en la columna vertebral con dosis de 400 UI y 1.000 UI diarias y en la de cadera con dosis 1.000 UI diarias, lo que sugiere que las personas con una concentración de 25(OH)D en suero muy baja sí se beneficiarían del tratamiento con suplementos de vitamina D. Por otro lado, considera que la mayoría (70%) de los grupos de tratamiento que utilizaron dosis diarias usaron dosis ≤ 1.000 UI/día y, por este motivo, las concentraciones séricas de 25(OH)D posiblemente no alcanzaron rango de interés.

Otro aspecto de sus comentarios, que posiblemente se argumente con frecuencia a partir de ahora, es que en los estudios con más de 10 años de antigüedad las mediciones de 25(OH)D no estaban estandarizadas, con los problemas de variabilidad en las mediciones analíticas que conlleva. Incluso el año anterior (2017), el profesor Neil Binkley, junto con la Dra. Dawson-Hughes y otros autores³¹⁰, publicaron un artículo donde recomiendan suspender la publicación de metaanálisis basados en resultados de mediciones de 25(OH)D no estandarizadas. Ponen de ejemplo el cambio en los resultados de la 25(OH)D que se produjeron en dos encuestas de salud (NHANES III, 1988-1994 y KIGGS, 2003-2006) tras la estandarización retrospectiva realizada al disponer de muestras de suero almacenada.

- En enero de 2019 se ha publicado la última editorial³¹¹ sobre el metaanálisis de Bolland. Estos autores advierten que las conclusiones a las que llegaron Bolland y su grupo hay que tomarlas con cautela. Por un lado, existe una gran heterogeneidad en los ensayos (ECA) incluidos en el metaanálisis, incluso la mayoría de los ECA

no tenían suficiente poder para responder a la pregunta sobre la prevención de fracturas y no fueron específicamente diseñados para evaluar el papel de la suplementación de vitamina D en la prevención de fracturas y caídas como *end point* primarios. Hasta en el 50% de los estudios, las caídas y fracturas se recogieron en los eventos sobre seguridad. Vuelven a incidir, como hizo Gallagher³⁰⁹, sobre el ligero beneficio que se produce en la DMO precisamente en sujetos con concentraciones séricas bajas de 25(OH)D y que no fue considerado por Bolland como clínicamente significativo. Por otro lado, consideran que lo que se debería hacer cuando se plantea un ECA para evaluar la eficacia en la suplementación con vitamina D en DMO, caídas y fracturas, es realizarla sobre población en riesgo de hipovitaminosis D, que se utilice una dosis adecuada de vitamina D para asegurar unos niveles séricos normales de 25(OH)D, y lo más importante, que tenga la duración suficiente para obtener datos sobre la prevención de fracturas.

Estas condiciones no se lograron completamente en la mayoría de los ensayos incluidos por Bolland. Hasta el 68% de los ensayos que incluyeron tuvieron una duración menor de un año, por lo que concluir diciendo que los suplementos de vitamina D no reducen el riesgo de fracturas es muy cuestionable. Otro aspecto que se debe considerar es que solo el 25% de los estudios utilizaron calcio (no se recoge en el estudio si dietético o en suplementos). Estos autores recomiendan la suplementación con vitamina D en pacientes con niveles séricos bajos, especialmente con alto riesgo de osteoporosis, fracturas y caídas, así como su uso combinado con agentes antirresortivos u osteoformadores en el tratamiento de la osteoporosis.

3. El último ensayo publicado (enero de 2019) que pone en cuestión los beneficios extraesqueléticos de la vitamina D ha sido el estudio VITAL⁹⁴. El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad y seguridad de la suplementación con vitamina D₃ (2.000 UI/día) y/o con ácidos grasos omega-3 (1 g/día) en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular y cáncer. Fue un ensayo de 5 años de duración con 25.871 participantes, de los cuales el 51% eran mujeres. En

15.787 participantes se analizaron los niveles séricos de 25(OH)D al inicio del estudio y la media fue de $30,8 \pm 10,0$ ng/ml (el 14,5% < 20 ng/ml; el 50% > 31 ng/ml). No encontraron ningún beneficio significativo en la suplementación con vitamina D en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular y cáncer. Aunque fue un ensayo bien diseñado, partían de niveles séricos adecuados para población general de 25(OH)D, por lo que era difícil que se pudieran obtener beneficios en pacientes con suficiencia de vitamina D. Posiblemente, si los participantes hubieran tenido hipovitaminosis D los resultados hubieran sido otros. Ningún clínico trataría con 2.000 UI/día durante 5 años a pacientes que no necesitan suplementos de vitamina D. Cada vez toma más fuerza la idea de que, tanto para los beneficios esqueléticos como extraesqueléticos, los pacientes deben presentar deficiencia/insuficiencia de vitamina D.

La controversia va a seguir existiendo por los numerosos ensayos y metaanálisis con resultados contradictorios sobre los beneficios de la vitamina D, unos a favor y otros en contra³¹²⁻³¹⁶. Muchas de estas dife-

rencias se pueden explicar por la heterogeneidad de los ensayos: grupo de participantes con edades muy diferentes (pueden llegar incluso a 30 años de diferencia), duración del estudio (oscilan entre varias semanas y años), diferentes formulaciones (colecalciferol, alfacalcidol, calcitriol), dosis distintas, diferentes intervalos entre dosis, diferentes niveles séricos al inicio y al final del estudio, cumplimiento diverso, unos asocian calcio y otros no, unos tienen deficiencia de vitamina D y en otros no se contempla, etc. Pero lo que sí debemos tener claro, clínicos y pacientes, es que los que se benefician más de los suplementos de vitamina D asociada a calcio son los pacientes que presenten hipovitaminosis D, osteoporosis y mayor riesgo de caídas y fracturas. Posiblemente, en los próximos años podamos tener más respuestas, ya que existen en la actualidad numerosos ensayos en marcha con más de 100.000 participantes que podrán aclarar muchas de las dudas que hoy todavía tenemos. Una de las cuestiones que más se debatirán en los próximos años será la necesidad de estandarización de las mediciones de 25(OH)D como paso previo a la realización de cualquier tipo de estudio.



BIBLIOGRAFÍA

1. Verstuyft A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney International*. 2010;78:140-5.
2. Yu-Hsien Lai, Te-Chao Fang. The Pleiotropic Effect of Vitamin D. *ISRN Nephrology*, vol. 2013, Article ID 898125, 6 pages, 2013.
3. McCullough PJ, Lehrer DS. Vitamin D, cod liver oil, sunshine, and phototherapy: Safe, effective and forgotten tools for treating and curing tuberculosis infections —A comprehensive review. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018;177:21-9.
4. Busturia MA. Vitamina D: visión desde el laboratorio. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012;3(Suppl):39-45.
5. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-6.
6. Baig JA, Sheikh SA, Islam I, Kumar M. Vitamin D status among vegetarians and non-vegetarians. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 2013;25:152-5.
7. Pilz S. Vitamin D in Preventive Medicine. *Anticancer Research* 2015;35:1161-70.
8. Haroon M, Regan MJ: Vitamin D deficiency: the time to ignore has passed. *Int J Rheum dis* 2010; 13:318-323.
9. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009 Jan;75(1):88-95. doi: 10.1038/ki.2008.501. Epub 2008 Oct 8.
10. Dalmau J, Moráis A, Martínez V, Peña-Quintana L, Varea V, Martínez MJ et al. Evaluación de la alimentación y consumo de nutrientes en menores de 3 años. Estudio piloto ALSALMA. *Anales de Pediatría (Barcelona)*. 2014; 81: 22-31.
11. Trombetta AC, Smith V, Gotelli E, Ghio M, Paolino S, Pizzorni C, et al. Vitamin D deficiency and clinical correlations in systemic sclerosis patients: A retrospective analysis for possible future developments. *PloS One*. 2017;12(6):e0179062.
12. Russo S. Metabolic Changes Following 500 µg Monthly Administration of Calcidiol: A Study in Normal Females. *Calcif Tissue Int*. 2011;89:252-257.
13. Del Pinto R, Ferri C, Cominelli F. Vitamin D Axis in Inflammatory Bowel Diseases: Role, Current Uses and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11).
14. Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem J*. 2017 Mar 24;474(8):1321-1332. doi: 10.1042/BCJ20170042.
15. Al Mheid I, Patel RS, Tangpricha V, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *Eur Heart J*. 2013;34(48):3691-8.
16. Tulk SE. Vitamin D3 Metabolites Enhance the NLRP3-Dependent Secretion of IL-1b From Human THP-1 Monocytic Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2015;116:711-20.
17. Aguilar M. Fisiología de la vitamina D. Fuentes, metabolismo y acciones biológicas. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2017;18(1):3-7.
18. Casado E. Funciones de la vitamina D: beneficios óseos y extraóseos. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2017;18(1):8-12.
19. Reyes Domínguez AI, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. La vitamina D. Fisiología. Su utilización en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017;9(Supl 1):S5-9.
20. Jäpelt RB, Jakobsen J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Front Plant Sci*. 2014;4:136.
21. Webb AR. Who, what, where and when—influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92:17-25.
22. Valero Zanuy MA, Hawkins Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *REEMO*. 2007;16(4):63-70.
23. Bikle DD. Vitamin D: an ancient hormone. *Exp Dermatol*. 2011;20:7-13.
24. Gil A, Plaza-Díaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab*. 2018;72:87-95. doi: 10.1159/000486536.
25. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *Journal of Clinical Investigation*. 1993;91: 2552-5.
26. Bendik I, Friedel A, Roos FF, Weber P, Eggersdorfer M. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. *Frontiers in Physiology*. 2014;5:1-14.
27. Christakos S, Ajbade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 June;39(2):243-53. doi:10.1016/j.ecl.2010.02.002.
28. Ramos R, Alcázar R, Otero A, de Francisco ALM, del Pino MD. Impacto económico del tratamiento con vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madr)* vol.31 no.5 Cantabria 2011.
29. Agnello L, Scazzone C, Lo Sasso B, Ragonese P, Milano S, Salemi G et al. CYP27A1, CYP24A1, and RXR-α Polymorphisms, Vitamin D, and Multiple Sclerosis: a Pilot Study. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2018;66:77-84.
30. Wagner D, Hanwell HE, Schnabl K, Yazdanpanah M, Kimball S, Fu L, et al. The ratio of serum 24,25-dihydroxyvitamin D(3) to 25-hydroxyvitamin D(3) is predictive of 25-hydroxyvitamin D(3) response to vitamin D(3) supplementation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011 Sep;126(3-5):72-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.05.003. Epub 2011 May 13.
31. Zuluaga Espinosa NA, Alfaro Velásquez JM, Balthasar González V, Jiménez Blanco KE, Campuzano Maya G. Vitamina D: Nuevos paradigmas. *Medicina y Laboratorio*. 2011;17(5-6):211-46.
32. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-65.
33. Gil Hernández A. Tratado de Nutrición. 2ª edic. 4 volúmenes. Edit. Médica Panamericana, 2010.
34. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol*. 2014 Mar 20;21(3):319-329.
35. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res*. 2014 Jan;55(1):13-31. doi: 10.1194/jlr.R031534. Epub 2013 Apr 6.

36. Signorello LB, Shi J, Cai Q, Zheng W, Williams SM, Long J, et al. Common variation in vitamin D pathway genes predicts circulating 25-hydroxyvitamin D Levels among African Americans. *PLoS One*. 2011;6(12):e28623. doi: 10.1371/journal.pone.0028623. Epub 2011 Dec 21.
37. Engelman CD, Fingerlin TE, Langefeld CD, Hicks PJ, Rich SS, Wagenknecht LE, et al. Genetic and environmental determinants of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3381-8. doi: 10.1210/jc.2007-2702. Epub 2008 Jul 1.
38. Jones G, Kottler ML, Schlingmann KP. Genetic Diseases of Vitamin D Metabolizing Enzymes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Dec;46(4):1095-1117. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.011. Epub 2017 Oct 5.
39. Berg AH, Powe CE, Evans MK, Wenger J, Ortiz G, Zonderman AB, et al. 24,25-Dihydroxyvitamin d3 and vitamin D status of community-dwelling black and white Americans. *Clin Chem*. 2015 Jun;61(6):877-84. doi: 10.1373/clinchem.2015.240051. Epub 2015 Apr 28.
40. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract*. 2013 Apr;28(2):194-208. doi: 10.1177/0884533612467824. Epub 2013 Jan 10.
41. Hawkes CP, Li D, Hakonarson H, Meyers KE, Thummel KE, Levine MA. CYP3A4 Induction by Rifampin: An Alternative Pathway for Vitamin D Inactivation in Patients With CYP24A1 Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May 1;102(5):1440-1446. doi: 10.1210/jc.2016-4048.
42. Dusso AS, Gomez-Alonso C, Cannata-Andia JB. The hypercalcaemia of CYP24A1 inactivation: new ways to improve diagnosis and treatment. *Clinical Kidney Journal*. 2015;8(4):456-8.
43. Hsieh E, Fraenkel L, Han Y, Xia W, Insogna KL, Yin MT et al. Longitudinal increase in vitamin D binding protein levels after initiation of tenofovir/lamivudine/efavirenz among individuals with HIV. *AIDS*. 2016 Jul 31;30(12):1935-42. doi: 10.1097/QAD.0000000000001131.
44. Mengual JM. Vitamina D por encima del año de vida, ¿es necesaria o está de moda? En: AEPap (ed.). *Curso de Actualización Pediatría 2018*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. pp.17-30.
45. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *Journal of Nutrition*. 2005;135:317-22.
46. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, López Figueroa F. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermosifiliogr*. 2011. doi:10.1016/j.ad.2011.03.015.
47. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, et al. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Front. Endocrinol*. 2018;9:373. doi: 10.3389/fendo.2018.00373.
48. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, Chen TC, Holm IA, Kolodny JM, Fuleihan GE, Seely EW. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med*. 1992;30;326(18):1173-7. PubMed PMID: 1313547.
49. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
50. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 64.10.1016/j.endinu.2016.11.002.
51. Cashman D. Evaluation of Vitamin D Standardization Program protocols for standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data: a case study of the program's potential for national nutrition and health surveys. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:1235-42.
52. Institute of Medicine (IOM). Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010 [consultado 1-3-2012].
53. Cashman D. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1033-44.
54. Fiscaletti M, Stewart P, Munns CF. The importance of vitamin D in maternal and child health: a global perspective. *Public Health Reviews*. 2017;38:19.
55. European Food Safety Authority. Annual Report 2013.
56. Malouf J. ¿Realmente es tan prevalente la deficiencia de vitamina D en España? Situación actual, causas y población de riesgo. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2017;18(1):13-7.
57. Navarro C. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014;6(Supl 1):S5-10.
58. AECOSAN, 2015-007. *Revista del Comité Científico*. 2015;22:133-50.
59. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Enríquez M, Del Pino Montes J, Jódar 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(1):53-64.
60. INFAC, 2012. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. *Liburukia* 20(2).
61. Masvidal RM, Ortigosa S, Baraza MC, Garcia-Algar O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(4):279.e1-279.e10.
62. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:153-65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
63. Sahin N, Altun HU, Kurutaş EB, Balkan D. Vitamin D and vitamin D receptor levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2018.
64. Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, Falzon L, Homma K, Ezeokoli N, Li P, Davidson KW. Vitamin D Supplementation for Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosom Med*. Author manuscript; available in PMC 2015 Apr 1. Published in final edited form as: *Psychosom Med*. 2014 Apr; 76(3): 190-196.
65. Orozco P. Importancia de la vitamina D en la práctica clínica diaria. *FMC*. 2012;19(7):428-33.
66. Blanco Quiros A, Arranz Sanz E, Garrote Adrados JA. Luz Solar, Vitamina D y Tuberculosis. *Boletín de Pediatría*. 2009;49:220-6.
67. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127:1195-202.
68. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:1500-3.

69. Shanmugalingam T, Crawley D, Bosco C, Melvin J, Rohrmann S, Chowdhury S, et al. Obesity and cancer: the role of vitamin D. *Cancer* 2015;14:712.
70. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79:362-71.
71. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmelie G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. *Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2006;102:156-62.
72. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85:1586-91.
73. Thorne J, Campbell MJ. The vitamin D receptor in cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2008;67:115-27.
74. Maalimi IH, Berraie SA, Tangour E, Ammar J, Abid H, Hamzaoui K, et al. The impact of vitamin D deficiency on immune T-cells in asthmatic children: a case-control study. *Journal of Asthma and Allergy*. 2012;5:11-19.
75. Kocoska E, Gaughram F, Krivoy A, Meier UC. Vitamin-D Deficiency As a Potential Environmental Risk Factor in Multiple Sclerosis, Schizophrenia, and Autism. *Front Psychiatry*. 2017;8:47.
76. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2012 Jul 1;523(1):9-18. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.003. Epub 2011 Nov 12.
77. Muehleisen, B. y Gallo, R.L. Vitamin D in allergic disease: Shedding light on a complex problem. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131:324-9.
78. Bossé Y, Lemire M, Poon AH, Daley D, He JQ, Sandford A, et al. Asthma and genes encoding components of the vitamin D pathway. *Respir Res*. 2009 Oct 24;10:98. doi: 10.1186/1465-9921-10-98.
79. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D [consultado 12-11-2018].
80. Clements MR, Chalmers TM, Fraser DR (1984) Enterohepatic circulation of vitamin D: a reappraisal of the hypothesis. *Lancet (London, England)* 1:1376-1379.
81. Ardestani A, Parker B, Mathur S, Clarkson P, Pescatello LS, Hoffman HJ et al. Relation of vitamin D level to maximal oxygen uptake in adults. *Am J Cardiol*. 2011; 107(8):1246-9.
82. Hannover N. The Influence of Thinness and Smoking on Bone Loss and Response to Hormone Replacement Therapy in Early Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(2):590-6.
83. Quintero-Platt G, González-Reimers E, Martín-González MC, Jorge-Ripper C, Hernández-Luis R, Abreu-González P, et al. Vitamin D, Vascular Calcification and Mortality among Alcoholics Alcohol and Alcoholism. 2015; 50(1):18-23.
84. Golan-Cohen A, Merzon E, Alhin O, Kitai E, Fogelman Y. Blood levels of vitamin D and health-functional status in asymptomatic individuals: a cross sectional study. *J Eval Clin Pract*. 2016 Dec;22(6):946-951. doi: 10.1111/jep.12568. Epub 2016 May 30.
85. Davis-Yadley AH, Malafa MP. Vitamins in pancreatic cancer: a review of underlying mechanisms and future applications. *Adv Nutr*. 2015 Nov 13;6(6):774-802. doi: 10.3945/an.115.009456. Print 2015 Nov.
86. Krajewski W, Dzięgała M, Kołodziej A, Dembowski J, Zdrojowy R. Vitamin D and urological cancers. *Cent European J Urol*. 2016; 69(2):139-47.
87. Ong JS, Cuellar-Partida G, Lu Y, Fasching PA, Hein A, Burghaus S, et al. Association of vitamin D levels and risk of ovarian cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2016 Sep 4. pii: dyw207.
88. Vyas N, Ching Companioni R, Tiba M, Alkhawam H, Catalano C, Sogomonian R, et al. Association between serum vitamin D levels and gastric cancer: A retrospective chart analysis. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(9):688-94.
89. Kubeczko M, Nowara E, Spychałowicz W, Wdowiak K, Bednarek A, Karwasiecka D. Efficacy and safety of vitamin D supplementation in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016;70(0):534-41.
90. Sondak VK, McIver B, Kanetsky PA. Vitamin D and Melanoma: What Do We Tell Our Patients? *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1713-4.
91. Tomiška M, Novotná Š, Klvačová L, Tůmová J, Janíková A. Vitamin D during cancer treatment. *Klin Onkol*. 2015;28(2):99-104.
92. Grant WB. A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017. *Anticancer Res*. 2018 Feb;38(2):1121-36.
93. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E, et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317(12):1234-43.
94. Manson JA, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al; VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3; 380(1):33-44.
95. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):18-28.
96. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: A meta-analysis of prospective cohort studies *Am J Clin Nutr*. 2012;95(1):91-100.
97. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:58.
98. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
99. Yao S, Sucheston LE, Millen AE, Johnson CS, Trump DL, Nesline MK, et al. Pretreatment serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and breast cancer prognostic characteristics: a case-control and a case-series study. *PLoS One*. 2011;6:e17251.
100. Peppone LJ, Huston AJ, Reid ME, Rosier RN, Zakharia Y, Trump DL, et al. The effect of various vitamin D supplementation regimens in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127:171-7.
101. Marshall DT, Savage SJ, Garrett-Mayer E, Keane TE, Hollis BW, Horst RL, et al. Vitamin D3 supplementation at 4,000 international units per day for one year results in a decrease of positive cores at repeat biopsy in subjects with low-risk prostate cancer under active surveillance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2315-24.

102. Fang F, Ni K, Cai Y, Shang J, Zhang X, Xiong C. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Clin Pract*. 2017 Feb;26:53-60.
103. Keum N, Giovannucci E. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;111(5):976-80.
104. Scragg R, Khaw KT, Toop L, Sluyster J, Lawes CMM, Waayer D, Giovannucci E, Camargo CA Jr. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Nov 1;4(11):e182178.
105. Al Mheid I, Patel RS, Tangpricha V, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *Eur Heart J*. 2013; 34(48):3691-8.
106. Judd S. Vitamin D Deficiency and Risk for Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2008 January 29;117(4):503-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127.
107. Giovannucci E. 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men. A Prospective Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1174.
108. Dobnig H. Independent Association of Low Serum 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D Levels With All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med*. 2008;168(12):1340.
109. Ku YC. Vitamin D and cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2013;5(9):337-46.
110. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11.
111. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(6 Suppl):1689S-96S.
112. Piotrowska A, Wierzbicka J, Żmijewski MA. Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochim Pol*. 2016; 63(1):89-95.
113. Amon U, Baier L, Yaguboglu R, Ennis M, Holick MF, Amon J. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with skin diseases including psoriasis, infections, and atopic dermatitis. *Dermatoendocrinol*. 2018 Feb; 10(1):e1442159.
114. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC, Gutierrez M, Silva JJ, Torres LD, Surano F, Neto DJ, Novo NF, Juliano Y, Lopes AC, Coimbra CG. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol*. 2013;5:222-34. doi:10.4161/derm.24808. PMID:24494059.
115. Caini S, Boniol M, Tosti G, Magi S, Medri M, Stanganelli I, Palli D, Assedi M, Marmol VD, Gandini S. Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: a comprehensive review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014 Oct; 50(15):2649-58. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.024. Epub 2014 Jul 30.
116. Denzer N, Vogt T, Reichrath J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and skin cancer: A systematic review. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(3):205-10.
117. Timmerman D, McEnery-Stonelake M, Joyce CJ, Nambudiri VE, Hodi FS, Claus EB, et al. Vitamin D deficiency is associated with a worse prognosis in metastatic melanoma. *Oncotarget*. 2017; 8(4): 6873-82.
118. Ghafoor R, Anwar MI. Serum Vitamin D Deficiency in Alopecia Areata. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017;27(4): 200-2.
119. Bakry OA, El Faragy SM, El Shafiee MK, Soliman A. Serum Vitamin D in patients with alopecia areata. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(5):371-7.
120. García Gil A, Sánchez Armendáriz K, Domínguez Cherit J. La vitamina D en dermatología: una revisión de la literatura. *Dermatología CMQ*. 2013;11(4):270-6.
121. Griffin M, Scotto D, Josephs DH, Mele S, Crescioli S, Bax HJ, et al. BRAF inhibitors: resistance and the promise of combination treatments for melanoma. *Oncotarget*. 2017;8(4):6873-82.
122. Woo YR, Jung KE, Koo DW, Lee JS. Vitamin D as a Marker for Disease Severity in Chronic Urticaria and Its Possible Role in Pathogenesis. *Ann Dermatol*. 2015;27(4):423-30.
123. Kim MJ, Kim S-N, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2016;8(12):E789.
124. Su O, Bahali AG, Demir AD, Ozkaya DB, Uzuner S, Dizman D, et al. The relationship between severity of disease and vitamin D levels in children with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017 Jun;34(3):224-7. doi: 10.5114/pdia.2017.66054. Epub 2017 May 29.
125. Thuesen BH, Heede NG, Tang L, Skaaby T, Thyssen JP, Friedrich N, et al. No association between vitamin D and atopy, asthma, lung function or atopic dermatitis: a prospective study in adults. *Allergy*. 2015;70(11):1501-4.
126. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001 Aug;22(4):477-501.
127. Calvo-Romero JM. Metabolic effects of supplementation with vitamin D in type 2 diabetic patients with vitamin D deficiency. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2016;10(2):72-74.
128. Al-Shoumer KA, Al-Essa TM. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes*. 2015;6(8):1057-64.
129. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):205-32.
130. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):447-52.
131. Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochemical Journal* (2017) 474 1321–1332. doi: 10.1042/BCJ20170042.
132. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1422-8.
133. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*. 2007;30(4):980-6.
134. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, Alavi-Majd H, Houshiarad A, Kalayi A, et al. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(4):764-71.

135. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3097-110.
136. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008;93(6):512-7.
137. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001 Nov 3;358(9292):1500-3.
138. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes.* 2012;61(1):175-8.
139. Clemens, TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of the skin to synthesize vitamin D. *Lancet.* 1982;1:74-6.
140. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):204-10.
141. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Rusell DW. Deorphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D hydroxylase. *J Biol Chem.* 2003;278:38084-93.
142. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F; on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología.* 2010;30(1):78-86.
143. Gorostidi M, Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galceráne JM, Goicoecheaf M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014;34(3):1-15.
144. Wetmore JB and Quarles LD. Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2009;5:24-33.
145. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
146. Drüeke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Jun;11(6):1141-52.
147. Wu-Wong JR, Melnick J. Vascular calcification in chronic kidney failure: role of vitamin D receptor. *Curr Opin Investig Drugs.* 2007; 8(3):237-47.
148. Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: A disorder of growth. *Kidney Int.* 1997;52:3-9.
149. Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Aug; 15(8). pii: E1773. doi: 10.3390/ijerph15081773.
150. Mallick NP, Berlyne GM. Arterial calcification after vitamin D therapy in hyperphosphatemic renal failure. *Lancet.* 1968;2:1316-20.
151. Drüeke TB, Rostand SG. Progression of vascular calcification in uremic patients: can it be stopped? *NDT.* 2002;17:1365-8.
152. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *New Eng J Med.* 2000;342:1478-83.
153. Colston K, Hirt M, Feldman D. Organ distribution of the cytoplasmic 1,25-dihydroxycholecalciferol receptor in various mouse tissues. *Endocrinology* 1980;107:1916-22.
154. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update For The Diagnosis, Evaluation, Prevention, And Treatment Of Chronic Kidney Disease–mineral And Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements.* 2017;7:1-59.
155. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 89-90 (1-5):387-92.
156. Alon US, Monzavi R, Lilien M, Rasoulpour M, Geffner ME, Yadin O. Hypertension in hypophosphatemic rickets: role of secondary hyperparathyroidism. *IPNA.* 2003;10-1007.
157. Holick, M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
158. Kaper D, Fauci A, Hauser S, Longo D. Harrison. Manual de Medicina Interna. Madrid; McGraw-Hill Interamericana de España S.L.: 2017, pp. 1.763.
159. Sprague SM, Silva AL, Al-Saghir F, Damle R, Tabash SP, Petkovich M, et al. Modified-release calcifediol effectively controls secondary hyperparathyroidism associated with vitamin D insufficiency in chronic kidney disease. *American Journal of Nephrology.* 2014;40(6):535-45.
160. Michaud J. Reduced Hepatic Synthesis of Calcidiol in Uremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1488-97.
161. Pérez-García R, Albalade M, de Sequera P, Alcázar R, Puerta M, Ortega M, et al. La hemodiafiltración en línea mejora la respuesta al tratamiento con calcifediol. *Nefrología.* 2012;32(4):459-66.
162. Clayton P, Excell L, Campbell S, McDonald S, Chadban S. Transplantation [p 8.31-8.31]. In: ANZDATA Registry Report 2011. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry Adelaide, South Australia.
163. Nota de prensa del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
164. Registro Mundial de Trasplantes.
165. Barros X. Comparison of two different vitamin D supplementation regimens with oral calcifediol in kidney transplant patients. *J Nephrol.* 2016 Oct;29(5):703-9. doi: 10.1007/s40620-015-0237-6. Epub 2015 Oct 10.
166. Prados-Garrido MD. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo de la enfermedad renal crónica (CKD-MBD). *Dial Traspl.* 2011;32(3):108-18.
167. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 11ª ed. Madrid: Elsevier; 2006.
168. Ballesteros MD. Síndrome de intestino corto. *Nutr Hosp* 2007;22(2):74-85.
169. Kongsbak M, Levring TB, Geisler C, von Essen MR. The vitamin d receptor and T cell function. *Front Immunol.* 2013;4:148.
170. Fujita H, Sugimoto K, Inatomi S, Maeda T, Osanai M, Uchiyama Y, et al. Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent Ca²⁺ absorption between enterocytes. *Mol Biol Cell.* 2008;19(5):1912-21.
171. Ooi JH, Li Y, Rogers CJ, Cantorna MT. Vitamin D regulates the gut microbiome and protects mice from dextran sodium sulfate-induced colitis. *J Nutr.* 2013;143(10):1679-86.

172. Wu S, Yoon S, Zhang Y-G, Lu R, Xia Y, Wan J, et al. Vitamin D receptor pathway is required for probiotic protection in colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(5):G341-9.
173. Xue L-N, Xu K-Q, Zhang W, Wang Q, Wu J, Wang X-Y. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):54-60.
174. Wang L, Wang ZT, Hu JJ, Fan R, Zhou J, Zhong J. Polymorphisms of the vitamin D receptor gene and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2014;13(2):2598-610.
175. Alhassan MH, Mirshafiey A, Vahedi H, Hemmasi G, Mousavi Nasl Khameneh A, Parastouei K, et al. Immunoregulation of Inflammatory and Inhibitory Cytokines by Vitamin D3 in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Scand J Immunol*. 2017;85(6):386-94.
176. Lanzarini E. High-Dose Vitamin D Supplementation is Necessary After Bariatric Surgery: A Prospective 2-Year Follow-up Study. *Obes Surg*. 2015 Sep;25(9):1633-8. doi: 10.1007/s11695-015-1572-3.
177. Fernández Fernández N, Linares Torres P, João Matias D, Jorquera Plaza F, Olcoz Goñi JL. Déficit de vitamina D en la enfermedad hepática crónica, análisis clínico epidemiológico y tras aporte vitamínico. *Gastroenterología y Hepatología*. 2016;39(5):305-10.
178. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Tokola K, Kannus P, Lamberg-Allardt C et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and incident falls in older women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):93-101.
179. Annweiler C, Beauchet O. Questioning vitamin D status of elderly fallers and nonfallers: a meta-analysis to address a «forgotten step». *J Intern Med*. 2015;277(1):16-44.
180. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692.
181. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Jan;62(1):147-52.
182. Bruyère O, Cavalier E, Reginster JY. Vitamin D and osteosarcopenia: an update from epidemiological studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017 Nov;20(6):498-503.
183. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
184. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5766-72.
185. 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. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59(12): 2291-300.
186. De Vita F, Lauretani F, Bauer J, Bautmans I, Shardell M, Cherubini A, et al. Relationship between vitamin D and inflammatory markers in older individuals. *Age Dordr Neth*. 2014;36(4):9694.
187. Bruyère O, Cavalier E, Buckinx F, Reginster JY. Relevance of vitamin D in the pathogenesis and therapy of frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017 Jan;20(1):26-29.
188. Cesari M. Frailty and Aging. *J Frailty Aging*. 2012;1(1):3-6.
189. Annweiler C, Schott A-M, Berrut G, Chauviré V, Le Gall D, Inzitari M, et al. Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology*. 2010;62(3):139-50.
190. Annweiler C, Dursun E, Féron F, Gezen-Ak D, Kalueff AV, Littlejohns T, et al. Vitamin D and cognition in older adults: international consensus guidelines. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2016;14(3):265-73.
191. Sommer I, Griebler U, Kien C, Auer S, Klerings I, Hammer R, Holzer P, Gartlehner G. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2017 Jan 13;17(1):16.
192. Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, Stanczyk FZ, Paulson RJ, Bendikson KA. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril*. 2014;101(2):447-52.
193. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber H-J, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(5):741-9.
194. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26(3):145-50.
195. Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, González-Salmerón MD, Pérez-López FR, Spanish Vitamin D and Women's Health Research Group. First trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D₃ status and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;116(1):6-9.
196. De-Regil LM. Vitamin D supplementation for women during pregnancy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016.
197. Achkar M, Dodds L, Giguère Y, Forest J-C, Armson BA, Woolcott C, et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):511.e1-7.
198. Weinert LS, Silveiro SP. Maternal-fetal impact of vitamin D deficiency: a critical review. *Matern Child Health J*. 2015;19(1):94-101.
199. Nasri K, Ben Fradj MK, Feki M, Kaabechi N, Sahraoui M, Masmoudi A, et al. Maternal 25-hydroxyvitamin D level and the occurrence of neural tube defects in Tunisia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;134(2):131-4.
200. við Streyms S, Højskov CS, Møller UK, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, Rejnmark L. Vitamin D content in human breast milk: a 9-mo follow-up study. *Am J Clin Nutr*. 2016 Jan;103(1):107-14. doi: 10.3945/ajcn.115.115105. Epub 2015 Dec 16.
201. Council on Environmental Health, Section on Dermatology, Balk SJ. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics* 2011;127:588-97.
202. Casado E, Larrosa M. Skeletal and Extraskeletal Benefits of Vitamin D. In: *Critical Evaluation of Vitamin D*.
203. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
204. 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(5):935-42.

205. Brandi ML. Calcidiol [25(OH)D₃]: from diagnostic marker to therapeutic agent. *Current Medical Research & Opinion*. 2013;29(11):1565-72.
206. Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2001; 16(8): 1408-15.
207. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394-415.
208. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
209. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun*. 2017;85:78-97.
210. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(1):e0146351.
211. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Vitamin D Guidelines, 2015.
212. Hajjaj-Hassouni N, Mawani N, Allali F, Rkain H, Hassouni K, Hmamouchi I, et al. Evaluation of Vitamin D Status in Rheumatoid Arthritis and Its Association with Disease Activity across 15 Countries: «The COMORA Study». *Int J Rheumatol* 2017;2017:5491676.
213. Pokhai GG, Bandagi S, Abrudescu A. Vitamin D levels in ankylosing spondylitis: does deficiency correspond to disease activity? *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(4):330-4.
214. Erten S, Kucuksahin O, Sahin A, Altunoglu A, Akyol M, Koca C. Decreased plasma vitamin D levels in patients with undifferentiated spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2013;52(3):339-44.
215. Sousa JR, Rosa EPC, Nunes IF de OC, Carvalho CMRG de. Effect of vitamin D supplementation on patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(5):466-71.
216. Lee SJ, Oh HJ, Choi BY, Jang YJ, Lee JY, Park JK, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D₃ and BAFF Levels Are Associated with Disease Activity in Primary Sjogren's Syndrome. *J Immunol Res*. 2016;2016:578-1070.
217. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, López M, Rozman B, Efes I, et al. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2012;39(3):234-9.
218. An L, Sun M-H, Chen F, Li J-R. Vitamin D levels in systemic sclerosis patients: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3119-25.
219. Dogru A, Balkarli A, Cobankara V, Tunc SE, Sahin M. Effects of Vitamin D Therapy on Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. *Eurasian J Med*. 2017;49(2):113-7.
220. Torugsa S, Nimitphong H, Warodomwicht D, Chailurkit L, Srijaruskul K, Chanprasertyothin S, et al. The genetic determinants of circulating C₃-epimers of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Transl Endocrinol*. June 2018;12:36-41.
221. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl):1087S-91S.
222. Serrano N, Guío E, González A, Plata L, Quintero DC, Becerra S. Cuantificación de vitamina D: de la investigación a la práctica clínica. *Revista Biosalud* 2017;16 (1):67-79.
223. Schleicher RL. Aplicaciones Clínicas para Pruebas de Vitamina D: Lo que se sabe y lo que se desea saber. *Clinical Chemistry*. 2011;57(9):1227-32.
224. Carter GD. Accuracy of 25-Hydroxyvitamin D Assays: Confronting the Issues. *Current Drug Targets*. 2011;12:19-28.
225. Mata-Granados JM. Determinación de los metabolitos principales de vitamina D en suero mediante extracción en fase sólida en línea con cromatografía líquida espectrometría de masas en tándem. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010 2;2:55-61.
226. Kubiak JM. C₃-epimerization of 25 hydroxyvitamin D increases with increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels and shows a high degree of tracking over time. *Clinical Biochemistry* 2018.
227. Prieto-Alhambra D. Medicamentos con vitamina D: ¿para quién y por qué? *Butlletí d'informació terapèutica*. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Vol. 22, núm. 6. 2011.
228. Souberbielle, JC. Supplementation, Optimal Status, and Analytical Determination of Vitamin D: Where are we Standing in 2012? *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2013;13:36-44.
229. Valero FJ. Estudio comparativo de la determinación de vitamina D por dos inmunoensayos. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2017;51(4):593-601.
230. Torrubia B, Alonso I, López-Ramiro E, Mahillo I, De la Piedra C. Comparación entre dos ensayos automatizados por quimioluminiscencia para la cuantificación de 25(OH) vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2016;8(2):70-4.
231. Strathmann FG, Sadilkova K, Laha TJ, LeSourd SE, Bornhorst JA, Hoofnagle AN, Jack R. 3-epi-25 hydroxyvitamin D concentrations are not correlated with age in a cohort of infants and adults. *Clin Chim Acta*. 2012 Jan 18; 413(1-2):203-6.
232. Cashman KD, Kinsella M, Walton J, Flynn A, Hayes A, Lucey AJ, Seamans KM, Kiely M. The 3 epimer of 25-hydroxycholecalciferol is present in the circulation of the majority of adults in a nationally representative sample and has endogenous origins. *J Nutr* 2014 Jul;144(7):1050-7. doi:10.3945/jn.114.192419.
233. Le Goff C. Measurement of circulating 25-hydroxyvitamin D: A historical review. *Practical Laboratory Medicine* 2015;2:1-14.
234. Fradinger DE. Controversias en la medición de 25-hidroxivitamina D. *Actual Osteol*. 2014;10(1):85-90.
235. Binkley N. Standardizing Vitamin D Assays: The Way Forward. *J Bone Miner Res*. 2014 August;29(8):1709-14.
236. CDC Laboratory Quality Assurance and Standardization Programs.
237. Hara K, Ikeda K, Koyama Y, Wada Y, Hasegawa T. Comparison of serum 25-hydroxyvitamin D levels between radioimmunoassay and liquid chromatography-tandem mass spectrometry in infants and postpartum women. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Oct 25;31(10):1105-1111.
238. Tré-Hardy M, Le Goff C, Gruson D. Testing of total 25(OH) vitamin D: agreement and discrepant cases between Cobas® 8000 and Liaison® XL methods. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54(12):e391-4.

239. Cavalier E, Lukas P, Crine Y, Peeters S, Carlisi A, Le Goff C, et al. Evaluation of automated immunoassays for 25(OH)-vitamin D determination in different critical populations before and after standardization of the assays. *Clinica Chimica Acta*. 2014;431:60-5.
240. Schleicher RL. Aplicaciones Clínicas para Pruebas de Vitamina D: Lo que se sabe y lo que se desea saber. *Clinical Chemistry* 2011;57(9):1227-32.
241. Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142:125-31.
242. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
243. Torregrosa JV, Bover J. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (SEN-MBD). *Revista Nefrología*. 2011;31(Suppl 1):3-32.
244. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Reviews*. 2010;9(11):709-15.
245. Mastaglia SR, Watson DZ, Oliveri B. Controversia sobre los niveles adecuados de vitamina d para la salud ósea propuestos por el instituto de medicina de los estados unidos y la comunidad médica internacional. 2013;9(2):207-16.
246. Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *Anales de Pediatría*. 2012;77(1).
247. Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Villero J, Baró F, Calaf J, Cancelo MJ, et al; Spanish Menopause Society. 2013 Up-date of the consensus statement of the Spanish Menopause Society on postmenopausal osteoporosis. *Maturitas*. 2013; 76(1):99-107.
248. Sociedad Española de Reumatología (SER). Recomendaciones sobre Osteoporosis, 2011.
249. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Déficit de vitamina D, 2018.
250. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. La vitamina D en persones grans, 2016.
251. NHS. The new guidelines on vitamin D – what you need to know. 2016.
252. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloja 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 2011. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
253. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group. 2017;13(8):466-79.
254. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD. Vitamin D in adult health and disease: A review and guideline statement from Osteoporosis Canada (summary). *Canadian Medical Association (CMAJ)*. 2010;182(12):1315-9.
255. Fundación Española de la Nutrición (FEN). Vitamina D.
256. CAMFIC. Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria. Prevenir l'osteoporosis, 2011.
257. Mengual Gil JM. Vitamina D por encima del año de vida, ¿es necesaria o está de moda? En: AEPap (ed.), 2018.
258. Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 17-30.
259. Pérez Valdivia MA, Díaz Aunión MA, Alonso Gil M, Barrera Becerra C, Del Pino y Pino MD, Frutos Sanz MA, et al. Tratamiento sustitutivo de la enfermedad renal crónica avanzada [Recurso electrónico]: diálisis y trasplante renal: proceso asistencial integrado. 2ª Edición. Sevilla: Consejería de Salud, 2015.
260. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres, 2015.
261. Martínez E, Jódar Gimeno E, Reyes García R, Carpintero P, Casado JL, Del Pino Montes J, et al. Documento de consenso: Recomendaciones para el manejo de la enfermedad ósea metabólica en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32(4):250-8.
262. Larrosa M, Gratacós J, Fernández ME, Berlanga E, Casado E, Gómez A, et al. Administración de calcidiol y valores séricos de 25-OHD3. ¿Qué pauta clínica utilizar? *Rev Esp Reumatol*. 2003;30:548-53.
263. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: Serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporosis International*. 1998;8(3):222-30.
264. Quesada Gómez J. Insuficiencia de calcifediol (25(OH)D). Implicaciones para la salud. *Drugs Today*. 2009;45(Suppl.A):1-31.
265. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology [Internet]*. Elsevier Ltd; 2016;164:205-8.
266. Jódar Gimeno E. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D. Guías internacionales y nacionales. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014;(1):19-22.
267. Glossmann HH. Oral supplementation with calcitriol, calcidiol, vitamin D 3 or moderate sun exposure? *Journal of Investigative Dermatology*. Nature Publishing Group; 2013;133(11):2648-9.
268. 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 immunity. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(1):160-9.
269. Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Söcklin E, Weber P, Kiely M, et al. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;95(6):1350-6.
270. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int*. 2018; 29(8):1697-711.
271. Olmos JM, Arnaiz F, Hernández JL, Olmos-Martínez JM, González Macías J. Calcifediol mensual frente a calcifediol quincenal en el tratamiento de pacientes osteoporóticos. Estudio en la vida real. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2018;10(2):89-95.

272. Russo S, Carlucci L, Cipriani C, Ragno A, Piemonte S, Fiacco R Del, et al. Metabolic changes following 500 µg monthly administration of calcidiol: A study in normal females. *Calcif Tissue Int*. 2011;89(3):252-7.
273. Catalano A, Morabito N, Basile G, Cucinotta D, Lasco A. Calcifediol improves lipid profile in osteopenic atorvastatin-treated postmenopausal women. *European Journal of Clinical Investigation*. 2015;45(2):144-9.
274. Bañón S, Rosillo M, Gómez A, Pérez-Elías MJ, Moreno S, Casado JL. Effect of a monthly dose of calcidiol in improving vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in HIV-infected patients. *Endocrine*. 2015;49(2):528-37.
275. Isidro ML, Ruano B. Biochemical effects of calcifediol supplementation in mild, asymptomatic, hyperparathyroidism with concomitant vitamin D deficiency. *Endocrine*. 2009;36(2):305-10.
276. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. Daily oral 25-hydroxycholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in haemodialysis patients: Effects on mineral metabolism and bone markers. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(11):3670-6.
277. Binkley N, Gemar D, Engelke J, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:981-8.
278. Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, Scott MA, Reid IR. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporosis Int*. 2009;20(8):1407-15.
279. Church JL. Cost Effectiveness of Falls and Injury Prevention Strategies for Older Adults Living in Residential Aged Care Facilities. *Pharmacoeconomics*. 2015;33:1301-10.
280. Poole CD. Cost-effectiveness and budget impact of Empirical vitamin D therapy on unintentional falls in older adults in the UK. *BMJ Open* 2015;5:e007910.
281. Aguiar M. Preventing vitamin D deficiency (VDD): a systematic review of economic evaluations. *The European Journal of Public Health* 2017;27(2):292-301.
282. Buckley LM. A cost effectiveness analysis of calcium and vitamin D supplementation, etidronate, and alendronate in the prevention of vertebral fractures in women treated with glucocorticoids. *J Rheumatol* 2003;30:132-8.
283. Hilgsmann M. Cost-effectiveness of vitamin D and calcium supplementation in the treatment of elderly women and men with osteoporosis. *European Journal of Public Health*. 2014;25(1):20-5.
284. Poole CD. The short-term impact of vitamin D-based hip fracture prevention in older adults in the United Kingdom. *J Endocrinol Invest* 2014;37:811-7.
285. Grant WB. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2009;99:104-13.
286. Ramos R. Impacto económico del tratamiento con vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2011;31(5):528-36.
287. Grant WB. Comparisons of Estimated Economic Burdens due to insufficient Solar Ultraviolet irradiance and Vitamin D and Excess Solar UV Irradiance for the United States. *Photochemistry and Photobiology* 2005;81:1276-86.
288. Grant WB. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2009;99:104-13.
289. Grant WB. An estimate of the economic burden and premature deaths due to vitamin D deficiency in Canada. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54:1172-81.
290. Grant WB. Estimated economic benefit of increasing 25-hydroxyvitamin D concentrations of Canadians to or above 100 nmol/L. *Dermatoendocrinol* 2016 Oct 14;8(1):e1248324. eCollection 2016 Jan-Dec.
291. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
292. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
293. Osakidetza. Gobierno Vasco. INFAC. Vitamina D: Evidencias y controversias. 2012;20(2):7-12.
294. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, Hollis BW, Drezner MK. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *JCEM*. 2007;92:2130-5.
295. Urushino N, Yasuda K, Ikushiro S, Kamakura M, Ohta M, Sakaki T. Metabolism of 1α,25-dihydroxyvitamin D₂ by human CYP24A1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Jun 26;384(2):144-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.04.075. Epub 2009 Apr 23.
296. Veldurthy V, Wei R, Campbell M, Lupicki K, Dhawan P, Christakos S. 25-Hydroxyvitamin D₃ 24-Hydroxylase: A Key Regulator of 1,25(OH)₂D₃ Catabolism and Calcium Homeostasis. *Vitam Horm*. 2016;100:137-50. doi: 10.1016/bs.vh.2015.10.005. Epub 2016 Jan 2.
297. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *Journal of Clinical Investigation*. 1985;76:1536-38.
298. Hilger J. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *British Journal of Nutrition*. 2014;111:23-45.
299. Tabrizi R. High Prevalence of Vitamin D Deficiency among Iranian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci*. 2018 Mar;43(2):125-39.
300. Aparna J. Vitamin D deficiency in India. *J Family Med Prim Care*. 2018 Mar-Apr;7(2):324-30.
301. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*. 1992;327(23):1637-42.
302. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 1996;124(4):400-6.
303. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, US Preventive Services Task Force. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018; 319(15):1592-9.

304. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:847-58.
305. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, US Preventive Services Task Force. Interventions to prevent falls in community dwelling older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;319(16):1696-1704.
306. Bischoff-Ferrari HA, Bhasin S, Manson JE. Preventing Fractures and Falls: A Limited Role for Calcium and Vitamin D Supplements? *JAMA.* 2018;319(15):1552-3.
307. Reuben DB. New Prevention Guidelines for Falls and Fractures—Looking Beyond the Letters. *JAMA Intern Med.* 2018;178(7):892-893.
308. International Osteoporosis Foundation. Don't confuse vitamin D supplements with calcium and vitamin D supplement. 2018.
309. Gallagher JC. Vitamin D and bone density, fractures, and falls: the end of the story? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):834-5.
310. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, Thamm M, Tian L, Merkel JM et al. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:117-121.
311. Chiodini I, Gennari L. Falls, fractures and vitamin D: a never-ending story? *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(1):6-8.
312. 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;4:CD000227.
313. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:573-80.
314. Bolland MJ, Grey A. A case study of discordant overlapping meta-analyses: vitamin d supplements and fracture. *PLoS One.* 2014;9(12):e11593.
315. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourechi MM et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):2997-3006.
316. Abrahamsen B, Masud T, Avenell A, Anderson F, Meyer HE, Cooper C et al. DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ.* 2010 Jan 12; 340:b5463. Ver documento.

