



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Titulación: Grado en Farmacia

REVISIÓN DEL USO DE SUPLEMENTOS DE VITAMINA D

María del Carmen Jiménez Rodríguez



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Titulación: Grado en Farmacia

REVISIÓN DEL USO DE SUPLEMENTOS DE VITAMINA D

MARÍA DEL CARMEN JIMÉNEZ RODRÍGUEZ

Tipología de proyecto: Bibliográfico

Área de Prácticas Tuteladas

Tutora: Nuria Muñoz Muñoz

Sevilla, a 3 de Febrero del 2021

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 4 |
| ABSTRACT | 5 |
| 1. Introducción | 6 |
| 1.1. Vitamina D: Metabolismo y funciones | 6 |
| 1.2. Niveles séricos y cantidad diaria recomendada | 8 |
| 1.3. Déficit de Vitamina D | 10 |
| 2. Objetivos | 12 |
| 3. Metodología | 12 |
| 4. Resultados y discusión | 13 |
| 4.1. Suplementos de Vitamina D: presentaciones disponibles | 14 |
| 4.2. Vitamina D y su función musculoesquelética | 18 |
| 4.3. Vitamina D y su función cardiovascular | 20 |
| 4.4. Vitamina D y el sistema respiratorio | 21 |
| 4.5. Vitamina D en el embarazo y la edad pediátrica | 25 |
| 4.6. Vitamina D y su acción antineoplásica | 27 |
| 5. Conclusiones | 29 |
| 6. Bibliografía | 30 |

RESUMEN

La vitamina D está considerada como una hormona capaz de regular distintos procesos de nuestro organismo, por lo que, además de su papel fundamental en el equilibrio fosfocálcico, se le atribuyen varias funciones extraóseas. A pesar de los esfuerzos de los profesionales por intentar transmitir la importancia de mantener unos niveles adecuados de vitamina D y hacer un uso responsable de los suplementos, sigue existiendo controversia a la hora de establecer cuáles son los valores óptimos.

Se han revisado los beneficios de estos suplementos sobre algunas de las enfermedades más prevalentes en la actualidad, encontrándose diferencias significativas y por tanto, una relación positiva entre la vitamina D y la dermatitis atópica en niños, cáncer y la Covid-19, algo que puede resultar útil durante esta pandemia. Destacamos la trascendencia del calcifediol durante el embarazo y la edad pediátrica, tras observar en pacientes suplementados una disminución del riesgo a padecer determinadas enfermedades. Asimismo, ocurre algo parecido con la fuerza muscular, niveles de vitamina D por encima de 20 ng/ml se relacionaron con una mejora al realizar ciertas actividades cotidianas.

Aunque se observaron resultados positivos en algunos casos, las expectativas que tenía la comunidad científica no se cumplieron, lo que les anima a seguir investigando.

Palabras clave: vitamina D, suplementos, enfermedades, deficiencia.

ABSTRACT

Vitamin D is considered to be a hormone capable of regulating different processes in our body. In addition to its fundamental role in the phosphocalcic balance, several extra-osseous functions are attributed to it. Despite the efforts of professionals to try to convey the importance of maintaining adequate levels of vitamin D and making responsible use of supplements, there is still controversy when it comes to establishing optimal values.

The benefits of these supplements on some of the most prevalent diseases have been reviewed, finding significant differences and therefore a positive relationship between vitamin D and atopic dermatitis in children, cancer and Covid-19, something that may prove useful during this pandemic. We highlight the importance of calcifediol during pregnancy and in the pediatric age, after observing a decrease in the risk of suffering from certain diseases in supplemented patients. Likewise, something similar happens with muscle strength, vitamin D levels above 20 ng / ml were related to an improvement when performing certain daily activities.

Although positive results were observed in some cases, the expectations of the scientific community were not met, which encourages them to continue investigating.

Key words: vitamin D, supplements, diseases, deficiency.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años la vitamina D ha ganado cierta fama no solo en la comunidad científica sino también en la sociedad, lo que ha llevado al debate sobre el uso de suplementos de ésta. Cada vez son más las noticias que hacen referencia a sus beneficios y ya no hablan únicamente del tratamiento de osteomalacia, osteoporosis o raquitismo. Se han llevado a cabo estudios sobre la influencia de la vitamina D en enfermedades cardiovasculares, en la reducción del cáncer, en la función muscular o incluso en la posible disminución de la mortalidad, esto se debe a la presencia de los receptores de vitamina D en la mayoría de órganos. Aunque en la actualidad el beneficio más comentado y atractivo para todos es la minimización de la incidencia de la Covid 19 en ancianos, así como su capacidad para atenuar la gravedad en caso de infección.

Es por esto que han aumentado exponencialmente las determinaciones de los niveles séricos de vitamina D, así como la prescripción de medicamentos que contienen suplementos de ésta. Se han estado revisando y cuestionando las indicaciones de la suplementación de vitamina D con el fin de evitar efectos adversos. En marzo de 2019 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) lanzó una alerta debido a la aparición de numerosos casos graves de hipercalcemia por sobredosificación o incorrectas prescripciones de vitamina D tanto en adultos como en la población pediátrica; en esta se recordaba la importancia de revisar que la posología y la presentación era la adecuada para cada paciente (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2019).

1.1. VITAMINA D: METABOLISMO Y FUNCIONES

Esta vitamina liposoluble, también conocida como calcifediol, está formada por dos compuestos: colecalciferol o vitamina D3 y ergocalciferol o vitamina D2. Nuestra piel es la que se encarga de producir vitamina D3 a partir del 7-dehidrocolesterol por la acción de la luz solar; en cambio, la vitamina D2 se forma en plantas, hongos o levaduras, siendo la molécula de partida el ergosterol.

La fuente principal de vitamina D para el ser humano es endógena (Sangüesa Gómez et al., 2015), a través de la exposición solar el tejido subcutáneo la sintetiza. Un pequeño porcentaje procede de la dieta, puesto que está presente en alimentos como pescados grasos, hígado, yemas de huevo o setas (Chang y Lee, 2019).

Figura 1. 7- dehidrocolesterol (PubChem, 2021)

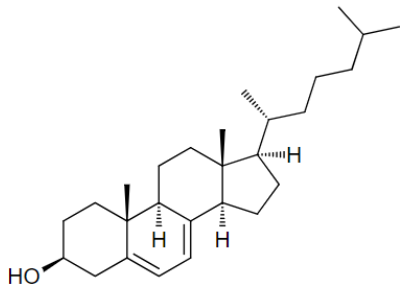


Figura 2. Colecalciferol (Real Farmacopea Española, 2013)

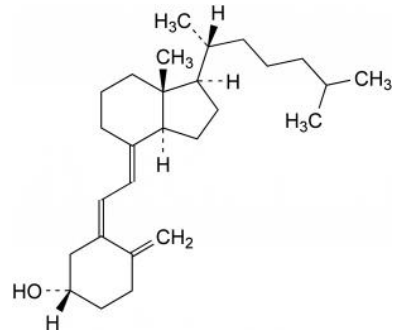


Figura 3. Ergosterol (PubChem, 2021)

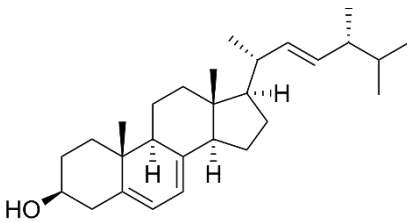
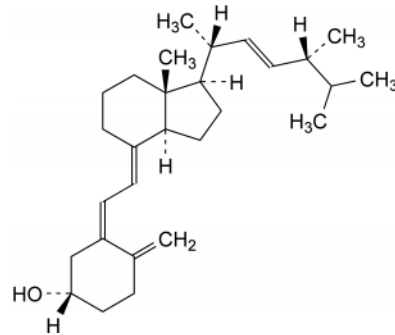
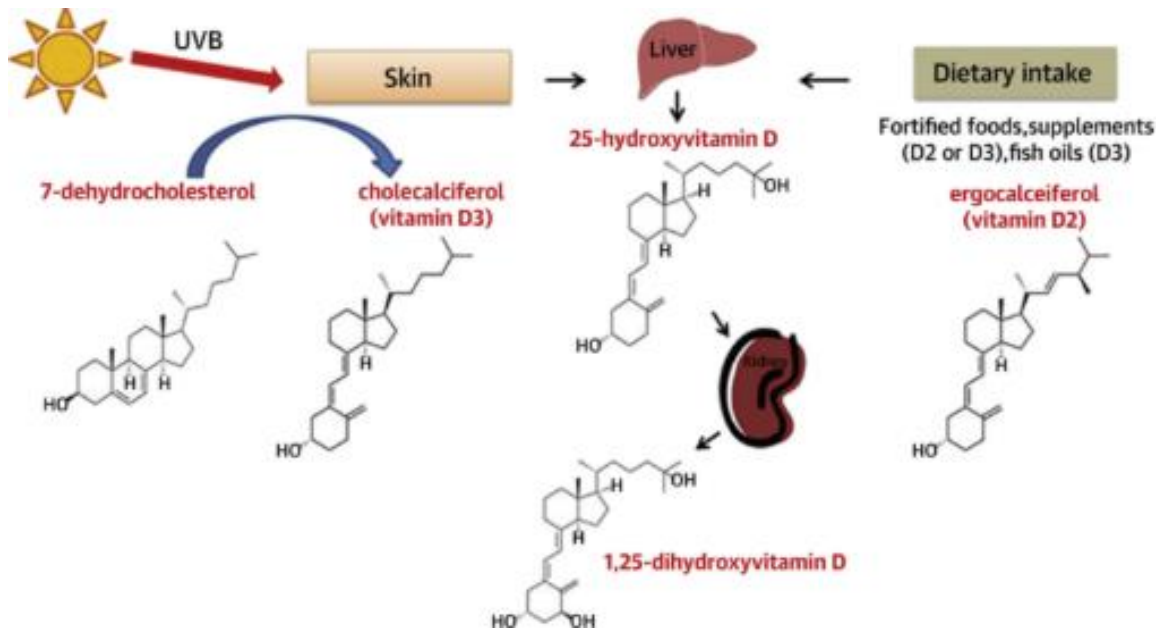


Figura 4. Ergocalciferol (Real Farmacopea Española, 2008)



Las formas D3 y D2 son inactivas biológicamente, requieren una doble hidroxilación para poder llevar a cabo sus funciones; la vitamina es transportada hasta el hígado por la proteína de unión a vitamina D, allí se da la primera reacción catalizada por la vitamina D 25-hidroxilasa, donde se forma 25-hidroxivitamina D (25[OH]D o calcidiol) y esta sufre una segunda hidroxilación en las células tubulares renales llevada a cabo por la 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa dando lugar a 1,25- dihidroxivitamina D (1,25 [OH]₂ D o calcitriol), siendo este el metabolito activo. La producción del calcitriol viene regulada por la fosforemia, calcemia y parathormona (PTH). Si la concentración sérica de calcitriol disminuye lo hace también la absorción intestinal del calcio procedente de la dieta, cuando esto ocurre la PTH aumenta con la finalidad de estimular la producción renal de calcitriol. Al alcanzar niveles mayores de este en sangre el hueso comienza a liberar calcio al plasma.

Figura 5. Metabolismo de la vitamina D. (Al Mheid y Quyyumi, 2017)



La vitamina D es algo más que un micronutriente esencial, está considerada una hormona (García Vadillo, 2011) encargada de regular el metabolismo fosfocálcico y mantener una correcta mineralización ósea (Reyes Domínguez et al., 2017), influyendo también en la transmisión neuromuscular y en funciones metabólicas de nuestro organismo. Se sabe que los receptores de vitamina D están presentes en la mayoría de los órganos, es por eso que recientes estudios han reconocido el papel de esta vitamina en varias funciones fisiológicas relacionadas con el sistema inmunitario, tras esto se ha empezado a estudiar los posibles efectos beneficiosos del uso de suplementos de vitamina D en pacientes con enfermedades tales como el cáncer, hipertensión arterial, diabetes mellitus, esclerosis múltiple o la enfermedad inflamatoria intestinal (González-Rodríguez y Rodríguez-Rodríguez, 2014).

1.2. NIVELES SÉRICOS Y CANTIDAD DIARIA RECOMENDADA

El nivel de calcidiol es el mejor indicador de las concentraciones séricas de vitamina D (Martínez y Dalmau, 2020), puesto que es el metabolito de mayor vida media y además refleja la cantidad total de esta, tanto la obtenida por radiación solar como por la ingesta de ciertos alimentos. Cabe destacar que las mediciones del calcidiol sirven para evaluar la función endocrina y paracrina, a diferencia del calcitriol, su síntesis sí está regulada hormonalmente.

Sin embargo, la comunidad científica no es unánime en cuanto a la concentración adecuada de vitamina D para el ser humano. Muchos de los estudios realizados en los últimos años han

establecido que el nivel óptimo de esta vitamina es aquel que se encuentra por encima de 30 ng/ml (García, 2012), ya que en este punto la absorción de calcio es correcta para el buen funcionamiento del organismo. La Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) apoya esta recomendación para sus pacientes, así como la sociedad de Endocrinología de Estados Unidos y otras sociedades científicas de distintos países. Hay otros expertos que aconsejan alcanzar los 40 ng/ml porque en ese nivel no se produce hiperparatiroidismo secundario, consiguiendo así reducir la PTH al mínimo y aumentar la absorción de calcio al máximo (Alshahrani y Aljohani, 2013; Tejada et al., 2011).

Se considera que hay una insuficiencia cuando los niveles se encuentran entre 20-29 ng/ml y hablaríamos de deficiencia cuando estos están por debajo de los 20 ng/ml, en cambio, el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM) sugirió que para la población sana valores por encima de 20 ng/ml serían suficientes para asegurar el buen estado de la salud ósea.

Existe la misma controversia a la hora de establecer los valores máximos a partir de los que puede existir riesgo de hipervitaminosis o intoxicaciones; hace unos años se consideraba que niveles por debajo de 100 ng/ml no estaban asociados a efectos tóxicos, así pues, se estableció un límite entre 60-70 ng/ml como niveles máximos seguros. En la actualidad podemos encontrar datos indicando que al superar los 50 ng/ml ya podría aparecer hipercalcemia e hipercalcemia por movilización del calcio óseo, esto aumentaría la posibilidad de sufrir un daño cardiovascular y renal, así como la aparición de cálculos renales o calcificación de partes blandas.

Teniendo en cuenta todas estas recomendaciones se podría decir que una persona no presentaría déficit de vitamina D si sus niveles séricos se encuentran entre 30-50 ng/ml, pero esto puede variar en función del laboratorio que realice la medición.

Tabla 1. Niveles séricos de Vitamina D.

| NIVELES SÉRICOS DE CALCIDIOL (Indicador de Vitamina D) | |
|--|-------------|
| Deficiencia | ≤ 20 ng/ml |
| Insuficiencia | 20-29 ng/ml |
| Óptimo | 30-50 ng/ml |

Sí que se instauró el nivel al que se podría dar una intoxicación, superar los 150 ng/ml comprometería la salud de la persona. Los síntomas de una intoxicación aguda por vitamina D suelen ser tales como anorexia, arritmias o poliuria, y una intoxicación a largo plazo podría derivar a desmineralización ósea y dolor. Debemos recordar que ante una situación de excesiva

exposición solar no se produce toxicidad por vitamina D, ya que nuestro cuerpo está preparado para degradar en productos inertes de la previtamina D3.

El IOM también se encargó de fijar una cantidad diaria recomendada (CDR) para la vitamina D. La CDR se conoce como la dosis mínima que se debe ingerir al día de un nutriente para que la persona se mantenga sana, que en el caso de la vitamina D es:

- Menores de 1 año: 400 UI/día
- 1-70 años, donde se incluye embarazo y lactancia: 600 UI/día
- Mayores de 70 años: 800 UI/día

Conseguir la CDR en ese grupo de 1 a 70 años no es algo complicado si hablamos de una persona sana. Con una exposición solar de 15 a 20 minutos diarios sin protección solar podría ser suficiente para mantener en el tiempo unos niveles adecuados de vitamina D, se recomienda que las zonas expuestas sean la cara, brazos y piernas sin estar tapadas con alguna prenda en ese momento. Obtener la CDR únicamente de la dieta resulta más difícil ya que no son muchos los alimentos ricos en vitamina D, lo idóneo es llevar a cabo estas dos estrategias de forma simultánea. Según estudios realizados, el pescado es la principal fuente dietética de calcifediol para la población adulta (González-Rodríguez y Rodríguez-Rodríguez, 2014), dejando en un segundo plano a los huevos, leche y cereales. Sin embargo, el aporte que reciben los niños viene dado en su mayor parte por los huevos y cereales, debido al bajo consumo de pescado.

Hay países en los que la población no logra alcanzar la CDR de forma natural debido al estilo de vida que llevan, tradiciones culturales o la latitud que les hace tener menos horas de luz solar, en este caso es muy común encontrar alimentos fortificados como leche, cereales, pan, pastas o zumos. Cabe destacar que esto es algo obligatorio en Estados Unidos y Canadá, de esta forma la posibilidad de que los adultos consigan acercarse a las 600 UI/día es mayor. En nuestro país es voluntario, excepto en aquellos productos que actúan como única fuente nutricional durante un período de tiempo, un claro ejemplo de esto son las leches infantiles.

1.3. DÉFICIT DE VITAMINA D

Una insuficiente exposición solar es la principal causa del déficit de vitamina D (Patricio Trincado, 2013), algo que es muy común en determinados países y se acentúa más durante el invierno. Debemos tener en cuenta que el uso de protectores solares con un factor de protección de 15 ya reduce en un 98% la producción de colecalciferol (Valero y Hawkins, 2007), así como las personas de piel oscura suelen presentar déficit de vitamina D debido a la mayor cantidad de

melanina que poseen, que conlleva a una exposición solar más prolongada para alcanzar los valores basales.

Si nos centramos en las personas mayores son varias las causas que les lleva a este déficit; para empezar hay que tener en cuenta que el contenido de 7-dehidrocolesterol en la piel va disminuyendo con la edad, por lo que vemos comprometida la capacidad para formar vitamina D3. Esta situación se ve empeorada por la escasa radiación solar que reciben, especialmente aquellos que se encuentran institucionalizados, además de los estados de malnutrición que resultan muy comunes en la edad avanzada, la ingesta de alimentos en general va disminuyendo. Ocurre algo similar con los recién nacidos que se alimentan únicamente de leche materna, ya que esta posee un contenido muy bajo en vitamina D, por eso los pediatras recomiendan a las madres dar paseos al sol a los bebés.

Las causas de déficit nombradas hasta ahora, exceptuando la disminución del contenido de 7-dehidrocolesterol en la piel, son extrínsecas, es decir, no están relacionadas con alguna patología o con la fisiología de nuestro organismo. Existen también causas intrínsecas como la malabsorción por gastrectomía (Fleischer et al., 2008), enfermedad celíaca o cirrosis biliar primaria, entre otras. Otro ejemplo sería el incremento del catabolismo de la vitamina D en pacientes que padecen hiperparatiroidismo o aquellos que se encuentran en tratamiento con antirretrovirales para VIH, tuberculostáticos o anticonvulsivantes. Se ha visto que personas con obesidad tienden a presentar niveles bajos de calcifediol, algo que se ve intensificado al superar un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m² debido a la reducción de la biodisponibilidad de la vitamina D por el secuestro de esta en el tejido graso (Holick et al., 2011); pacientes con la enfermedad ósea de Paget, enfermedades granulomatosas crónicas o algunos linfomas también están predispuestos a padecer una hipovitaminosis D.

Los expertos recomiendan centrar los cribados de vitamina D en la población de riesgo (Varsavsky et al., 2017), aquellas personas con predisposición o que ya presenten algunos de los mecanismos patológicos nombrados, personas de la tercera edad o la población pediátrica. El cribado en la población sana no debería ser necesario.

2. OBJETIVOS

- Realizar una revisión sobre los distintos suplementos comercializados en España.
- Realizar una revisión sobre el uso de suplementos de vitamina D, evaluando el beneficio de estos durante la edad pediátrica y en la relación con algunas de las enfermedades más prevalentes.
- Analizar la aportación de la suplementación con vitamina D en distintas patologías en adulto, incluida la más reciente, la COVID19.

3. METODOLOGÍA

Para la búsqueda y recopilación de estudios necesarios para llevar a cabo esta revisión sobre el uso de suplementos de vitamina D se han seleccionado las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Google Académico. Las palabras claves utilizadas fueron: vitamina D, metabolismo, suplementación, deficiencia, huesos, músculo, salud cardiovascular, enfermedades respiratorias, Covid-19, asma, infancia, raquitismo, dermatitis atópica y cáncer. Como ya sabemos al realizar una búsqueda en estas bases de datos las palabras claves deben aparecer en inglés unidas por AND, por lo que la traducción sería: vitamin D, metabolism, suupplementation, deficiency, bones, muscle, cardiovascular health, respiratory diseases, Covid-19, asthma, childhood, rickets, atopic dermatitis y cancer.

Los criterios de inclusión aplicados fueron:

- Artículos relacionados con la vitamina D y sus funciones.
- Presentar acceso al texto completo.
- Publicaciones en castellano e inglés.

Respecto a la fecha de publicación de los estudios, se tuvieron en cuenta los publicados en los últimos 10 años, aunque hubo algunas excepciones de ciertos ensayos que estaban más desfasados en el tiempo pero que resultaron relevantes a la hora de realizar esta revisión. Una vez aplicados los filtros, se fueron eligiendo los artículos al leer los títulos y posteriormente, el resumen. Finalmente, se seleccionaron 67 publicaciones entre las tres bases de datos.

Asimismo, para reunir la información necesaria sobre los suplementos comercializados en España y las alarmas que hacían referencia a ellos se realizaron búsquedas en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Por último, se consultó la Real Farmacopea

Española con el fin de encontrar figuras que representaran la estructura de determinadas moléculas.

En la siguiente tabla se especifica el número de resultados obtenidos según las palabras claves usadas y cuántos de ellos fueron seleccionados.

Tabla 2. Artículos seleccionados.

| Palabras clave | Publicaciones encontradas al aplicar los filtros | Publicaciones seleccionadas tras leer el título y resumen | Publicaciones seleccionadas finalmente |
|---|---|--|---|
| Vitamin D AND metabolism AND supplementation | 357 | 21 | 7 |
| Vitamin D AND supplementation AND deficiency | 243 | 17 | 5 |
| Vitamin D AND bone | 362 | 15 | 5 |
| Vitamin D AND muscle | 117 | 19 | 3 |
| Vitamin D AND cardiovascular health | 120 | 16 | 7 |
| Vitamin D AND respiratory diseases | 31 | 11 | 5 |
| Vitamin D AND asthma | 51 | 9 | 4 |
| Vitamin D AND Covid-19 | 314 | 20 | 8 |
| Vitamin D AND childhood | 192 | 14 | 4 |
| Vitamin D AND childhood AND rickets | 43 | 15 | 6 |
| Vitamin D AND childhood AND atopic dermatitis | 17 | 9 | 3 |
| Vitamin D and cancer | 267 | 23 | 7 |

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al pensar en la vitamina D automáticamente lo relacionamos con el mantenimiento óseo de nuestro cuerpo, por lo que asociamos la vitamina D con el calcio. Como ya hemos nombrado anteriormente en los últimos años se han descubierto otras funciones extraóseas del calciferol pero, ¿es cierto que la suplementación siempre trae consigo beneficios?

Debemos tener en cuenta que existen distintos tipos de suplementos en nuestro país y el uso de uno u otro dependerá del tipo de paciente y gravedad de la situación, por lo que se ha realizado una revisión en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para especificar esto.

4.1. SUPLEMENTOS DE VITAMINA D: PRESENTACIONES DISPONIBLES

Hemos podido apreciar como en la última década ha aumentado el consumo de suplementos de vitamina D, tanto medicamentos que requieren prescripción médica como aquellos suplementos vitamínicos que podemos adquirir en oficinas de farmacia sin receta; dependiendo del déficit que presente la persona, teniendo en cuenta la gravedad de este y el estado de salud del paciente, se usarán unos u otros.

Existen distintas presentaciones de estos suplementos de vitamina D, variando el principio activo, la forma farmacéutica o la dosis. Se han realizado estudios comparando la efectividad del colecalciferol frente al ergocalciferol para conseguir un incremento en los niveles de vitamina D, coincidiendo la mayoría de ellos en los resultados: el colecalciferol es más efectivo (Alshahrani y Aljohani, 2013; Armas et al., 2004; Trang et al., 1998; Wilson et al., 2017). Dada esta evidencia los suplementos con vitamina D3 como principio activo son más numerosos, también están comercializadas presentaciones compuestas por vitamina D, englobando la D2 y D3. En España solo podemos encontrar un suplemento en el que la fuente de vitamina D viene proporcionada únicamente por el ergocalciferol estando en combinación con otros compuestos, pero este es de uso hospitalario indicado como suplemento en nutrición intravenosa.

Todos los suplementos comercializados en nuestro país cuyo principio activo no se encuentra en combinación y que además están sujetos a prescripción médica se especifican en la Tabla 3, junto con las dosis existentes y las características a tener en cuenta. La información fue recopilada en las fichas técnicas de cada medicamento disponibles en el Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la AEMPS, por lo que todas las respectivas referencias aparecen en la bibliografía.

Tabla 3. Medicamentos sujetos a prescripción médica con un principio activo.

| <i>Principio activo y dosis</i> | <i>Forma farmacéutica</i> | <i>Especialidad farmacéutica</i> | <i>Dosis para tratar déficit y/o dosis suplementarias preventivas</i> |
|------------------------------------|---------------------------|---|--|
| COLECALCIFEROL 2000 UI | SOLUCIÓN ORAL (ml) | KERN PHARMA 2.000 UI/ml Solución oral (frasco 10 ml con cuentagotas) | NIÑOS Prevención sin riesgo identificado: <u>0-11 meses:</u> 6 gotas/día (400 UI) <u>12meses-18 años:</u> 9 gotas/día (600 UI) Tratamiento déficit: se ajustará según la gravedad ADULTOS: Prevención: 9-12 gotas/día (600-800 UI) Tratamiento déficit: 12 gotas/día (800 UI) |
| | | KERN PHARMA 2.000 UI/ml Solución oral (frasco 30 ml con jeringa) | NIÑOS Prevención sin riesgo identificado: <u>0-11 meses:</u> 0,2 ml/día (400 UI) <u>12meses-18 años:</u> 0,3 ml/día (600 UI) Tratamiento déficit: se ajustará según la gravedad ADULTOS: Prevención: 0,3-0,4 ml/día (600-800 UI) Tratamiento déficit: 0,4 ml/día (800 UI) |
| | SOLUCIÓN ORAL (ml) | DELTIUS 10000 UI/ml gotas orales en solución | NIÑOS Prevención sin riesgo identificado: <u>0-11 años:</u> 2 gotas/día (400 UI) <u>12-18 años:</u> 3-4 gotas/día (600-800 UI) Tratamiento déficit: se ajustará según la gravedad |
| | | THORENS 10000 UI/ml gotas orales en solución | |
| COLECALCIFEROL 10000 UI | | VIDOIL 10000 UI/ml gotas orales en solución | ADULTOS: Prevención: 3-4 gotas/día (600-800 UI) Tratamiento déficit: 4 gotas/día (800 UI) |

| | | | |
|--|-----------------------|--|--|
| COLECALCIFEROL 25000 UI | CÁPSULAS | THORENS 25000 UI cápsulas duras | NO recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años. |
| | | DISBRON 25000 UI cápsulas blandas | ADULTOS: La dosis se debe ajustar individualmente. |
| | | DELTIVUS 25000 UI cápsulas duras | Dosis recomendada: 1 cápsula/semana (25000 UI) |
| | | BENFEROL MENSUAL 25000 UI/cáps cápsulas blandas | NO recomendado en niños ≤ 12 años. ADULTOS: La dosis se debe ajustar individualmente. Dosis recomendada: 1 cáps/mensual (Dosis de carga de 100000 UI y dosis de mantenimiento mensual de 25000 UI) |
| | SOLUCIÓN ORAL (ml) | VIDOIL 25000 UI/2,5 ml solución oral | NO recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años. ADULTOS: Dosis recomendada: 1 vial/semana (25000 UI) Tras el primer mes se pueden considerar dosis más bajas. |
| | | THORENS 25000 UI/2,5 ml solución oral | |
| | | DELTIVUS 25000 UI/2,5 ml solución oral | |
| | | DEVIK 25000 UI/2,5 ml solución oral | |
| | | VIDESIL 25000 UI/ ampolla solución oral | NIÑOS Prevención sin riesgo identificado: <u>0-1 años:</u> 1 ampolla/8 semanas <u>1-12 años:</u> 1 ampolla/6 semanas Tratamiento déficit: se ajustará según la gravedad |
| | | | ADULTOS Y ≥ 12 AÑOS: Prevención: 1 ampolla/4 semanas Tratamiento déficit: se ajustará según la gravedad |

| | | | |
|---|-----------------------|---|--|
| COLECALCIFEROL 30000 UI | COMPRIMIDOS | ROVI 30000 UI comprimidos recubiertos con película | NO debe utilizarse en niños. ADULTOS: Prevención: 1 comp/mes (30000 UI) Tratamiento déficit: se ajustará según la gravedad DOSIS MÁX ACUMULADA: 120000 UI/mes = 4 comp/mes |
| COLECALCIFEROL 50000 UI | CÁPSULAS | BENFEROL CHOQUE 50000 UI cápsulas blandas | NO recomendado en niños ≤ 12 años. ADULTOS: Dosis recomendada: 1 cáps/mes (50000 UI) Tratamiento déficit: se ajustará según la gravedad |
| | SOLUCIÓN ORAL (ml) | VIDESIL 50000 UI solución oral 1 ampolla | NO recomendado en niños ≤ 12 años. ADULTOS: (dosis de carga) 2 ampollas/semana. <i>Debe considerarse una dosis de mantenimiento de 25000 UI/mes un mes después de la dosis de carga.</i> |
| COLECALCIFEROL 100000 UI | CÁPSULAS | BENFEROL CHOQUE 100000 UI cápsulas blandas | NO recomendado en niños ≤ 12 años. ADULTOS: (dosis de carga) 1 cápsula/semana. <i>Debe considerarse una dosis de mantenimiento de 25000 UI/mes un mes después de la dosis de carga.</i> |
| CALCIFEDIOL 0,1 mg/ml | SOLUCIÓN ORAL (ml) | HIDROFEROL 0,1 mg/ml gotas orales en solución 1 gota= 4 µg= 240 UI | NIÑOS: Tratamiento déficit: 1 gota/día (240 UI) |
| | | | ADULTOS: Tratamiento déficit: 1-3 gotas/día (240- 720 UI) |
| CALCIFEDIOL 0,266 mg | CÁPSULAS | FAES 0,266 mg cápsulas blandas | NO recomendado para niños. ADULTOS: |
| | | HIDROFEROL 0,266 mg cápsulas blandas | Tratamiento déficit: 1 cápsula/mes (0,266 mg) |

| | | | |
|-----------------------------------|-----------------------|---|--|
| CALCIFEDIOL 3 mg | SOLUCIÓN ORAL (ml) | HIDROFEROL CHOQUE 3 mg/ampolla solución oral | NO indicado en niños. ADULTOS: Tratamiento déficit: 1 ampolla/ \geq 2 meses |
|-----------------------------------|-----------------------|---|--|

Existen otros medicamentos sujetos a prescripción médica en los que el colecalciferol se encuentra combinado con ácido alendrónico, calcio carbonato o calcio pidolato. Se encuentran indicados para el tratamiento o prevención de estados carenciales de vitamina D en pacientes de edad avanzada, como suplemento de calcio y vitamina D en terapia adyuvante en los tratamientos de osteoporosis y para la prevención y tratamiento del hipotiroidismo e hipocalcemia.

Sin olvidarnos de los suplementos vitamínicos que podemos adquirir en las oficinas de farmacia sin prescripción médica. Lo más habitual es que estén formados por distintas vitaminas y minerales, pero también podemos encontrar algunos que solo contengan vitamina D o D3, como es el caso de Vigantoletten® o Balasense®, ambos son complementos alimenticios para adultos y adolescentes. Vitadé® es otro producto similar a los nombrados anteriormente pero recomendados para niños, este contiene ácido docosahexaenoico con colecalciferol. Dentro de los combinados podemos destacar Cinfavit®, Esplenol® o Lunafem®, están indicados en estados carenciales de vitaminas y minerales, normalmente hierro, muy común en dietas inadecuadas. Aquellos que poseen ácido fólico se usan para prevenir o corregir desórdenes durante el embarazo.

Hay que destacar que las dosis utilizadas en los estudios revisados para evaluar los beneficios de estos se asemejan a los explicados en la tabla 3, pero está bien saber que estos suplementos pueden ser útiles en pacientes con niveles no muy bajos de vitamina D.

4.2. VITAMINA D Y SU FUNCIÓN MUSCULOESQUELÉTICA

Era muy común escuchar que el uso de suplementos de vitamina D reducía el número de fracturas y aumentaba la densidad mineral ósea (DMO). La explicación de esto la hallamos en el papel que desarrolla la vitamina D en la absorción del calcio y fósforo; al encontrarnos en situación de déficit dicha absorción se ve disminuida, para compensarlo nuestro organismo aumenta los niveles de PTH y a su vez lo hace la resorción ósea, incrementando las posibilidades

de sufrir una fractura (Pieper et al., 2007). Según Bouillon et al., 2019, gracias a los suplementos de vitamina D los músculos de las extremidades inferiores pueden verse fortalecidos, disminuyendo así el número de caídas y por lo tanto, el de fracturas. Una de las explicaciones planteadas para esta evidencia se basaba en que el metabolito activo de la vitamina D, el calcitriol, se une a su receptor nuclear que se encuentra en el tejido muscular activando la síntesis de proteínas lo que intensifica la proliferación y diferenciación de mioblastos (Bischoff-Ferrari et al., 2004; Pérez-castrillón, 2020).

Lo cierto es que, a pesar de estas evidencias, un alto porcentaje de los estudios que se realizaron no obtuvieron los resultados esperados. Muchos de ellos valoraban los efectos de los suplementos observando factores tales como la PTH, DMO y los marcadores de remodelado óseo (Montoya et al., 2017). Si nos centramos en la DMO, la mayoría de los ensayos clínicos concluyen que el uso de suplementos de vitamina D no genera ningún beneficio sobre esta, excepto en aquellos pacientes que presentan niveles por debajo de 30 ng/ml. Pero, al igual que ocurre con los niveles óptimos de esta vitamina, existe controversia en este tema y también se han realizado ensayos que sí han llegado a resultados positivos. En uno de ellos se le administró a 389 pacientes mayores de 65 años 500 mg de calcio y 700 UI de vitamina D diariamente durante tres años, se pudieron observar beneficios en el grupo calcio-vitamina frente al placebo (Dawson-Hughes et al., 1997). La DMO, medida en el cuello femoral, columna vertebral y cuerpo total, aumentó en los hombres suplementados; en las mujeres las diferencias no fueron significativas, excepto en la pérdida ósea total del cuerpo. Disminuyó el número de fracturas no vertebrales en el grupo calcio-vitamina, pero los autores aconsejaban seguir estudiando esto, ya que una de las limitaciones de este ensayo fue el reducido número de pacientes al que se tuvo en cuenta, por lo que avisaban de la posible casualidad que podía existir. Otro estudio que se realizó sobre 2790 mujeres francesas, administrándoles 1200 mg del calcio y 800 UI de vitamina D3 al día, sí obtuvo resultados positivos para el sexo femenino: disminuyó en un 15% la frecuencia de fracturas no vertebrales y en un 25% las de cadera (Del Campo et al., 2005). Cabe destacar que muchos de los ensayos que observaron eficacia en estos suplementos en la salud ósea, habían administrado de forma conjunta calcio y colecalciferol, por lo que no sería posible dilucidar cuál de los dos compuestos producía el beneficio obtenido.

Respecto a la función muscular, la sorpresa fue algo más grata. En este caso la comunidad científica ha sido más unánime en los resultados, y en una gran parte de los estudios fue evidente la mejoría de la fuerza muscular y el equilibrio en personas mayores con niveles muy bajos de vitamina D tras el consumo de suplementos (Sosa-Henríquez y Quesada Gómez, 2017), de esta forma el número de caídas se vio disminuido. En 2019 se publicó un ensayo realizado en Oviedo

por Gómez Alonso et al. en el que seleccionaron al azar a 624 personas para evaluar sus niveles séricos de vitamina D y si presentaban algún tipo de relación con la función muscular. Observaron que tanto hombres como mujeres con concentraciones de calcifediol superiores a 20 ng/ml presentaban una mayor fuerza de agarre en las manos y menor dificultad a la hora de realizar ciertas actividades cotidianas, como podría ser levantar pesos ligeros o agacharse a recoger algo, por lo que estos investigadores recomendaban mantener los niveles óptimos de vitamina D, y si fuese necesario, el uso de suplementos.

Igualmente se han evaluado las distintas pautas posológicas, viendo cuál de ellas resultaba más efectiva (Bouillon et al., 2019). La gran mayoría coincide que el uso de dosis de choque de 100.000 UI no resulta tan beneficioso cuando hablamos de una suplementación sin la presencia de un déficit severo, de hecho se ha relacionado esas megadosis con un aumento del riesgo de sufrir fracturas y de la sensación de fatiga. Aquellos estudios que llegaron a conclusiones positivas habían utilizado dosis comprendidas entre 400 UI y 1000 UI diarias.

4.3. VITAMINA D Y SU FUNCIÓN CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares son, por lo general, la principal causa de muerte en España, por eso este supuesto beneficio de la vitamina D generó un gran interés con el fin de disminuir la tasa de mortalidad de este tipo de accidentes.

Se han estudiado distintos mecanismos de acción de la vitamina D sobre el sistema cardiovascular para poder explicar sus efectos. Como se ha mencionado ya anteriormente el receptor de vitamina D (VDR) se expresa en numerosos tejidos, y es de él de donde nacen la mayoría de funciones de esta vitamina. En el tejido cardiovascular podemos encontrar VDR y 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa (enzima encargada de producir calcitriol) que tras varios procesos acaban generando una dilatación ventricular (Al Mheid y Quyyumi, 2017). También se expresa VDR en las células endoteliales, esto modifica la entrada de calcio y con ello las contracciones del músculo liso. El siguiente mecanismo que vamos a mencionar se basa en la capacidad de la vitamina D para modificar el Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona (SRAA) (Kaur et al., 2019; Zmijewski, 2019), cuya función es regular la presión sanguínea, el volumen extracelular corporal y el balance de sodio y potasio. Existe una relación inversamente proporcional entre los niveles de calcitriol y la producción de renina, por lo que actuaría como un regulador negativo consiguiendo disminuir la presión arterial (Li et al., 2004). Por último, se relacionó la deficiencia de vitamina D con una calcificación arterial acelerada.

Podemos encontrar varios estudios con resultados positivos ante estas evidencias, aunque la administración de paricalcitol, un análogo de la vitamina D que se usa en el tratamiento y prevención del hiperparatiroidismo secundario asociado a insuficiencia renal, aportó más beneficios que el calcitriol (Teng et al., 2003; Yee-Moon Wang et al., 2014). Aun así, son más los ensayos que se han realizado con suplementos de vitamina D u observando los niveles séricos de ésta, como se hizo en el ensayo del Hospital Universitario San Cecilio de Granada (Díaz-Alcázar y Gil-Extremera, 2015). Tuvieron en cuenta a 227 pacientes con edades comprendidas entre los 40 y 70 años que padecían hipertensión no controlada (> 130/80 mmHg), valorando además los posibles riesgos cardio y cerebrovasculares. Tras analizar la concentración sérica de vitamina D a los 3, 6 y 12 meses, no obtuvieron una relación positiva, puesto que los pacientes no presentaban déficit. Explican que gran parte de la población a la que presta servicio este hospital se encuentra en una zona costera, por lo que suele tener una exposición solar óptima, algo que ha podido limitar y condicionar los resultados de este estudio. En 2016, Witte et al. presentan un ensayo en el que explican los posibles efectos tras la administración de suplementos de vitamina D en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Se eligieron 223 pacientes al azar, pero solo 123 de ellos completaron el estudio; consiguieron aumentar los niveles de vitamina D tras los tres primeros meses de la suplementación con vitamina D3, pero no fue hasta los 12 meses cuando encontraron mejorías en las ecocardiografías en la función del ventrículo izquierdo en el grupo de vitamina D comparado con el placebo, por lo que estos profesionales sí concluyen que existen diferencias significativas y por tanto, una relación entre la vitamina D y esta patología cardíaca.

Aun así, ocurre lo mismo que en el caso anterior, muchos de los ensayos realizados se consideran decepcionantes porque no cumplían las expectativas que parecían muy reales al plantear los distintos mecanismos que la vitamina D puede llevar a cabo (Orkaby et al., 2019). La comunidad científica sigue insistiendo en los efectos de esta, aconsejando continuar con los ensayos, mejorándolos y aumentando el número de pacientes.

4.4. VITAMINA D Y EL SISTEMA RESPIRATORIO

Otras de las funciones a destacar de la vitamina D es la antiinflamatoria (Esposito y Lelii, 2015) y la producción de péptidos antimicrobianos, tanto antibacterianos como antivirales (Martineau et al., 2019), algo que, a priori, resulta beneficioso en las infecciones del sistema respiratorio. Una vez más, la explicación de esto se encuentra en la ubicuidad del VDR; estudios realizados observaron que las células del epitelio respiratorio son capaces de activar a la vitamina D,

haciendo que esta pueda llevar a cabo sus funciones, entre ellas, la producción de catelicidina, péptido antibacteriano que ejerce un papel fundamental en la defensa frente a patógenos de nuestro sistema respiratorio (Hansdottir et al., 2008). Esta evidencia no es reciente, ya que en la antigüedad se trataba la tuberculosis con aceite de hígado de bacalao (Javier Cepeda et al., 2019), fuente primaria de vitamina D y por lo tanto de catelicidina. Afortunadamente, muchos ensayos pudieron confirmar los beneficios de ésta frente a *Mycobacterium tuberculosis*, especialmente en el periodo de producción de esputo durante la enfermedad, acortándolo.

Con el paso del tiempo se fueron estudiando la relación que existe entre la vitamina D y las infecciones del tracto respiratorio con más incidencia en la población, analizando cómo la respuesta inmune se ve modificada con la suplementación de vitamina D y si esta es capaz de disminuir el número de casos graves y la mortalidad por dichas infecciones. Centrándonos en lo que está más a la orden del día, se han seleccionado estudios en relación con el asma y la Covid-19.

→ VITAMINA D Y ASMA BRONQUIAL:

El asma bronquial es una enfermedad muy común en nuestra sociedad, se trata de una inflamación crónica del tracto respiratorio como consecuencia de la respuesta inmune de nuestro organismo ante estímulos alérgenos, como bacterias o virus, o estímulos mecánicos, el ejercicio físico (Pereira Pontón et al., 2019). En este caso no es la producción de catelicidina lo que genera un beneficio sobre la enfermedad, sino la inhibición de citoquinas Th2 y de interleucina 11, estimulando a su vez la secreción de interleucina 10. Los factores a analizar durante los ensayos, por lo general, fueron coincidentes; el parámetro imprescindible a valorar, además de los niveles séricos de vitamina D, fue la relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada (VEF1/CVF), debido a la cantidad de información que aporta al interpretar una espirometría. También tenían en cuenta el tratamiento que seguía cada paciente, haciendo hincapié en los tratados con corticoides, y si en alguna ocasión habían requerido de servicios de urgencia u hospitalización debido a un mal control de la enfermedad con muchas exacerbaciones (Beyhan-Sagmen et al., 2017).

Al examinar los resultados nos encontramos de nuevo con limitaciones y falta de información; bien es cierto que un elevado porcentaje de esas investigaciones consiguieron relacionar los niveles bajos de vitamina D con un control inadecuado del asma, pero plantean la posibilidad de que esto sea debido a la falta de ejercicio físico (Bedolla-Barajas et al., 2017). Explican que los pacientes con elevadas exacerbaciones resultaban ser los más sedentarios, y aunque existen excepciones, ya que un alto porcentaje de la población realiza las actividades físicas al aire libre,

muchos de ellos relacionaron de forma conjunta el sedentarismo con una escasa exposición solar. Al administrar suplementos de vitamina D, los pacientes mostraban una mejoría en su evolución clínica (Abara, 2019), pero siguen existiendo limitaciones en los estudios, por lo que aconsejan seguir investigando para determinar si es necesaria una suplementación oral o si podría ser suficiente con una buena exposición solar.

→ VITAMINA D Y COVID-19:

La Covid-19 llegó a nuestra vida este año pasado; debido al gran impacto sanitario, humano, social y económico que ha traído consigo, la comunidad científica, además de desarrollar vacunas con la seguridad y eficacia adecuadas, se ha centrado en investigar tratamientos y alternativas a estos que mejoren la sintomatología y ayude a disminuir complicaciones y el número de casos graves, teniendo en cuenta la relación eficacia/coste.

El SARS-CoV-2, síndrome agudo respiratorio severo coronavirus 2, actúa sobre el epitelio respiratorio, ayudándose del receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA-II) (Mohan et al., 2020). Como consecuencia, se genera un desequilibrio en el SRAA, lo que provoca una tormenta de citoquinas, dando lugar al síndrome de enfermedad respiratoria aguda (Ali, 2020) en los casos más fatales, mayor riesgo de neumonía e insuficiencia cardíaca (Grant et al., 2020). Al comenzar la pandemia observaron que los países con más incidencia eran los de latitudes más altas (Alexander et al., 2020; Carolaind et al., 2020), y como ya sabemos, esto está relacionado con niveles más bajos de vitamina D.

Se mencionó anteriormente que la vitamina D juega un papel inmunomodulador que podría reducir la gravedad de las infecciones; los científicos se basan principalmente en esta función para explicar este hecho, ya que se encarga de disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias e intenta eliminar virus envueltos induciendo la formación de defensinas (Reyes Pérez et al., 2020). Asimismo, aparece de nuevo la capacidad que tiene la vitamina D para regular el SRAA, como el SARS-Cov-2 se une al receptor de este sistema generando un efecto vasoconstrictor, si los pacientes infectados no presentan déficit, el desequilibrio producido por el virus en el SRAA se podría reducir, y con ello la posibilidad de sufrir complicaciones (Mansur, 2020).

En el estudio realizado por Reyes Pérez et al., 2020, de los 172 pacientes que formaron parte de este solo un 4,1% de los hospitalizados tenían niveles óptimos de vitamina D, algo que coincidía con los estudios de otros países. Tras sus comparaciones con diferentes ensayos, destacan que la mayor tasa de mortalidad se dio en personas que presentaban déficit, pero estadísticamente las diferencias eran más significativas al relacionarlo con la tasa de número de casos Covid-19

positivos (Ali, 2020). Jolliffe et al., 2020, en su metaanálisis de 42 estudios donde se recogían datos de 46.331 pacientes, concluyen también que existe un efecto protector por parte de la vitamina D. Sin embargo, al reducir el ensayo únicamente a pacientes con asma o EPOC ya no obtuvieron resultados positivos.

Los profesionales indican que, a excepción de personas con hipersensibilidad a la vitamina D, hipercalcemia o hipercalcemia, administrar dosis suplementarias durante esta pandemia no comprometería la salud de la población. Los profesionales expresan conformidad respecto a la dosis y pauta posológica; todos aquellos que observaron beneficios tras la suplementación usaron dosis de 400-1000 UI/día.

En Noviembre de 2020, la Junta de Andalucía lanza instrucciones a profesionales sanitarios recomendando la administración de calcifediol en la población anciana tras haber evaluado sus efectos en un ensayo clínico llevado a cabo en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba en 76 pacientes hospitalizados por Covid-19. El objetivo de este estudio fue analizar si la vitamina D era capaz de reducir el número de ingresos en UCI y la tasa de mortalidad por Covid-19 (Entrenas Castillo et al., 2020). Los 76 pacientes fueron tratados con hidroxiquina y azitromicina, existiendo la posibilidad de añadir un antibiótico de amplio espectro (ceftriaxona) en los casos de neumonía algo más graves, y solo a 50 de ellos se les administró vitamina D en cápsulas blandas de 0,532 mg el tercer y séptimo día de ingreso; posteriormente, se usaron dosis de mantenimiento semanales de 0,266 mg.

Observaron que de los 26 pacientes que no recibieron suplementación 13 fueron ingresados en UCI, de los cuales dos fallecieron, mientras que en el grupo de calcifediol, solo uno necesitó ser ingresado en dicha unidad y no se registró ningún fallecimiento. Encontraron limitaciones en el ensayo, una de ellas causada por la falta de homogeneidad en cada grupo de los factores de un mal pronóstico para la infección, especialmente en casos de hipertensión y diabetes, como consecuencia de la elección aleatoria, aunque fue algo que consiguieron corregir. Explicaron que el grupo placebo no fue doble ciego y que además, al evaluar las distintas variables en el transcurso de la enfermedad no tuvieron en cuenta el IMC y por lo que la obesidad no se encontraba entre los factores de pronóstico de la Covid-19. A pesar de esto, los resultados fueron favorables y concluyeron que sí existía una relación beneficiosa entre la vitamina D y la infección por coronavirus.

Los profesionales dieron las pautas necesarias para la prescripción de las dosis adecuadas con el fin de alcanzar a los 3-4 meses unos niveles de 30-60 ng/ml en personas mayores, sumándole importancia a aquellos que se encuentran institucionalizados.

4.5. VITAMINA D EN EL EMBARAZO Y LA EDAD PEDIÁTRICA

La población pediátrica puede desencadenar graves problemas de salud a largo plazo al presentar déficit de vitamina D, especialmente durante los primeros meses de vida. Recordemos que esta situación resulta muy común en aquellos niños que se alimentan únicamente de leche materna; no obstante, se ha visto que este déficit puede arrastrarse desde el embarazo.

La placenta, del mismo modo que el riñón, es capaz de convertir el calcidiol en calcitriol (Sánchez, 2019), gracias a la presencia del VDR, por lo que aquí la vitamina D se encarga de regular el transporte de calcio placentario. Por otro lado, han estudiado el papel vital que ejerce durante el proceso de concepción, implantación y formación de la placenta (Ganguly et al., 2018), al igual que el riesgo que poseen las mujeres embarazadas con déficit a padecer hipertensión gestacional, preeclampsia o diabetes gestacional (Curtis et al., 2018). El IOM recomendó una CDR de 600 UI/día para mujeres no embarazadas en edad reproductiva, embarazadas y lactantes, mientras que la sociedad de Endocrinología de Estados Unidos, a pesar de estar de acuerdo con dichos valores, declaró que podría llegar a ser necesaria la suplementación hasta 1500-2000 UI/día para alcanzar niveles por encima de los 30 ng/ml de calcifediol en ciertos casos de mujeres durante el embarazo o lactancia. En una revisión realizada en 2015, Sowell et al. tras evaluar distintos ensayos, concluyeron que la suplementación de vitamina D3 a dosis de diarias de 400 UI durante 9 semanas o de 50.000 UI/ semana durante 6 semanas, mejoraba los niveles séricos de insulina, la resistencia a ésta, los niveles de glucosa en ayunas y el perfil lipídico de las gestantes. Respecto a la hipertensión gestacional y la preeclampsia, destacan la posología de 400 UI/ día durante 9 semanas, observando un mayor control de la presión sistólica y diastólica frente al grupo placebo, por lo que el riesgo de sufrirla se veía disminuido.

Las madres que durante el período de gestación tienen los niveles de vitamina D por debajo de lo establecido como óptimo provocan un estado de déficit en el feto, ya que él recibe el calcifediol a través del cordón umbilical (Moon et al., 2020). Además, producen leche con una cantidad insuficiente de vitamina D, algo que seguirá comprometiendo los niveles séricos del neonato (Mansur, 2018).

Una de las consecuencias más comunes del déficit de vitamina D durante la infancia es el raquitismo, causado también por la falta de calcio y fósforo. Este trastorno da lugar al reblandecimiento y debilitamiento de los huesos debido al defecto que provoca en la diferenciación de los condrocitos y la mineralización de la placa ósea (Munns et al., 2016), ocasionando síntomas como dolor de huesos y sensibilidad en las extremidades, disminución

del tono muscular, aumento del número de fracturas, crecimiento deficiente y baja estatura, calambres musculares y deformidades esqueléticas.

Para evitar esta enfermedad se recomienda una suplementación de 400 UI/día desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad, y posteriormente, 600 UI/día pudiendo aumentar hasta 1000 UI/día a medida que nos acercamos a la edad adolescente (Uday y Högler, 2017). Se ha comprobado que estas dosis resultan eficaces a la hora de aumentar los niveles séricos y a su vez, seguras, no existe riesgo de hipercalciuria ni de hipercalcemia (Saggese et al., 2018). El tratamiento de la enfermedad se basa también en la suplementación con vitamina D (Bishop, 2014) pero en este caso se administrarán dosis más elevadas. Nos encontramos con dos opciones: 2000 UI/día o 50.000 UI/semana, ambas durante 6 semanas (Holick et al., 2011); una vez alcanzados los niveles óptimos se aconseja continuar con dosis de mantenimiento de 400 UI/día. Zhang et al., en este año pasado, llevaron a cabo un ensayo para evaluar los efectos de la suplementación en niños; 268 pacientes con edades comprendidas entre 1-14 años que presentaban déficit de vitamina D mejoraron su síndrome clínico tras las administración de suplementos. Fue notable la disminución del número de fracturas y el dolor muscular, dos de los síntomas más característicos del raquitismo. Asimismo, se encontraron diferencias bastante significativas en las anomalías del sistema nervioso, entumecimiento de los dedos y convulsiones febriles.

Cabe destacar que distintos estudios han relacionado, y con resultados sorprendentes, el uso de suplementos de vitamina D con una menor incidencia de la dermatitis atópica (enfermedad inflamatoria crónica de la piel) en niños. El calcifediol participa en diferentes funciones de la piel, pero nos vamos a centrar en su capacidad para inducir la diferenciación de los queratinocitos que consigue mejorar la barrera cutánea (Guerrero Ariza, 2014), por lo que se podría vincular con la rosácea, acné o psoriasis. Al llevar a la práctica esta evidencia los resultados obtenidos fueron positivos: uno de los análisis realizados, Viada Peláez et al., 2019, tuvo en cuenta a 15 niños diagnosticados con dermatitis atópica. Se les administró 1000 UI/día durante un mes, consiguiendo reducir la gravedad de los casos. Antes del tratamiento 3 de los 15 niños presentaban una dermatitis grave, pero estos casos pasaron a considerarse leves tras la suplementación. Una revisión realizada por Navarro-Triviño et al., 2019 también consiguió llegar a conclusiones favorables, tras analizar 4 ensayos clínicos en los que se trataban a pacientes pediátricos con suplementos orales de vitamina D, observaron una disminución del SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) en ellos frente al grupo placebo, por lo que mejoraba la sintomatología de la enfermedad en estos niños.

4.6. VITAMINA D Y SU ACCIÓN ANTINEOPLÁSICA

En la última década se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la función anticancerígena de la vitamina D; en el comienzo de la enfermedad, resaltamos la capacidad antiinflamatoria de nuestra vitamina. Las respuestas proinflamatorias, presentes en el inicio de un tumor, se ven inhibidas por el calcitriol (Jeon y Shin, 2018) como consecuencia de la inhibición de la expresión de receptores de ciclooxigenasa-2 y prostaglandinas, y además impide la producción de citoquinas proinflamatorias. A medida que avanza la tumogénesis la vitamina D va adoptando un papel antioxidante, siendo capaz de inhibir procesos de daño de ADN e inducir la muerte celular o apoptosis (Nair-Shalliker et al., 2012). El VDR se encarga de regular determinados genes implicados en la proliferación y diferenciación celular, pero esta actividad la proporciona principalmente la vitamina D₃, interrumpiendo el ciclo celular en la fase G₀/G₁ (Bioti Torres et al., 2020). Debemos destacar que en función del tejido, la vitamina D regulará de una forma u otra el crecimiento y diferenciación celular (González Pardo et al., 2012), si nos referimos a los queratinocitos, en este caso estimula la diferenciación, y ocurriría lo contrario en los linfocitos B.

Mediante la realización de ensayos aleatorizados se ha podido observar si los resultados obtenidos presentaban diferencias estadísticamente significativas. En 2019, Manson et al. publican un estudio en el que tuvieron en cuenta a 1617 pacientes; durante 5 años se les administró a 793 de ellos una dosis diaria de 2000 UI de colecalciferol, y los restantes se consideraron el grupo placebo. Al centrarse en la tasa de incidencia de esta enfermedad, concretamente en cáncer de mama, próstata y colorrectal, las conclusiones no fueron positivas, ya que en esos años 341 personas padecieron cáncer, de las que 154 pertenecían al grupo de vitamina D. A pesar de esto, observaron que la tasa de mortalidad era menor en el grupo al que se le administró suplementos, y sugieren el uso de dosis más altas en pacientes con sobrepeso, ya que en este ensayo muchos de ellos presentaban un IMC elevado, algo que pudo influir en los resultados finales.

Un ensayo británico analizó a pacientes con cáncer de próstata, pulmón, mama, útero, ovario y colon, pero fue solo en el cáncer de mama donde los datos obtenidos fueron positivos (Mondul et al., 2017), destacando que en los pacientes con cáncer de pulmón la mortalidad fue mayor en el grupo tratado con vitamina D, por lo que animaban a seguir investigando esto. Al contrastar resultados encontramos que un ensayo que tuvo en cuenta a 980 mujeres, comparó el riesgo de sufrir cáncer de mama. Crearon dos grupos según las concentraciones de vitamina D que presentaban, y la incidencia se redujo en un 50% en aquellas pacientes con valores de 39 ng/ml

(Sedlinsky, 2011). Estébanez et al., en 2018, publicaron una revisión también centrada en el cáncer de mama; estratificaron los grupos de pacientes por estado menopáusico, pudiendo concluir que el efecto protector de la vitamina D se observaba solo en mujeres premenopáusicas.

Respecto al cáncer colorrectal, el metaanálisis realizado en 2019 por Minisola et al., señala que niveles séricos de vitamina D superiores a 40 ng/ml disminuía de forma constante la incidencia de dicha enfermedad, aunque esto solo se cumplía en mujeres. Esta evidencia se evaluó de nuevo en el ensayo internacional publicado en 2019 por McCullough et al., en el que analizaron la gravedad de la enfermedad según los niveles de vitamina D en 5706 pacientes, y de forma simultánea, en un grupo control de 7107 personas examinaron la incidencia del cáncer colorrectal, de nuevo, en función de la concentración sérica de calcifediol. En ambos casos se encontró una relación inversa entre niveles de vitamina D e incidencia y gravedad, concluyendo que niveles por debajo de 31 ng/ml se asocia con un aumento de un 31% de riesgo de esta enfermedad.

Aunque no todos los resultados fueron tan positivos como se esperaban, en la actualidad, se mantiene una relación positiva entre el cáncer y la vitamina D mientras se sigue investigando.

5. CONCLUSIONES

Basándonos en los resultados obtenidos en esta revisión, podemos concluir que:

- ✓ La comunidad científica no ha sido capaz de llegar a resultados concordantes, puesto que muchos de los estudios se consideraron decepcionantes cuando llevaron a la clínica los mecanismos y acciones que se le atribuyen a la vitamina D. No obstante, todos hacen hincapié en la importancia de alcanzar los niveles séricos óptimos de calcifediol, con el fin de evitar complicaciones y, si para ello es necesario, hacer uso de forma segura de suplementos.
- ✓ Existe una relación positiva entre la vitamina D y la función muscular. En este caso los estudios no se centraron directamente en el uso de suplementos, pero sí que afirmaron que los pacientes con un buen estado de vitamina D presentaban notables mejorías a la hora de realizar actividades cotidianas.
- ✓ Es evidente la importancia del calcifediol durante la edad pediátrica, aun así aconsejan seguir investigando el efecto de esta vitamina sobre otras enfermedades prevalentes en esta edad, pudiendo conseguir tratamientos preventivos o alternativos.
- ✓ Los datos obtenidos respecto al cáncer no fueron negativos pero tampoco tan claros como esperaban mientras estudiaban los distintos mecanismos de acción de la vitamina D en los procesos oncológicos, por lo que los investigadores animan a seguir estudiando sobre este tema.
- ✓ La suplementación con vitamina D provoca una disminución de la tasa de números de casos positivos en Covid-19 y de los ingresos en UCI, una de las principales causas del colapso en hospitales, por lo que puede beneficiar a la población anciana y al sistema sanitario.

6. BIBLIOGRAFÍA

Abara S. Vitamina D y asma. *Neumol Pediatr* 2019;6:5-7.

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Nota informativa: VITAMINA D: CASOS GRAVES DE HIPERCALCEMIA POR SOBREDOSIFICACIÓN EN PACIENTES ADULTOS Y EN PEDIATRÍA; 2019. MUH (FV), 2/2019. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-2-2019-vitamina-D.pdf?x98091

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Real Farmacopea Española: COLECALCIFEROL; 2013. 01/2013, 0072. <https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=0072>

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Real Farmacopea Española: ERGOCALCIFEROL; 2008. 01/2008, 0082. <https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=0082>

Alexander J, Tinkov A, Strandtorp A, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium Against Progressive COVID-19. *Nutrients* 2020;12:1-12.

Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health* 2020;13:1373-80. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021>.

Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: Deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients* 2013;5:3605-16. <https://doi.org/10.3390/nu5093605>.

Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387-91. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0360>.

Bedolla-Barajas M, López-Hernández JC, García-Padilla LF, Morales-Romero J, Velarde-Rivera FA, Robles-Figueroa M, et al. Prevalence of Vitamin D insufficiency and deficiency in Mexican adults with allergic asthma. *Rev Alerg Mex* 2017;64:178-87. <https://doi.org/10.29262/ram.v64i2.255>.

Beyhan-Sagmen S, Baykan O, Balcan B, Ceyhan B. Asociación del déficit grave de vitamina D con la función pulmonar y el control del asma. *Arch Bronconeumol* 2017;53:186-91. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.09.010>.

Biblioteca Nacional de Medicina. PubChem: 7- DEHIDROCOLESTEROL; 2021. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/439423>

Biblioteca Nacional de Medicina. PubChem: ERGOSTEROL; 2021. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ergosterol>

Bioti Torres Y, Navarro Despaigne D, Acosta Cedeño A. Vitamina D, más allá de la homeostasis cálcica. *Rev Cuba Endocrinol* 2020;31:1-19.

Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752-8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.3.752>.

Bishop NJ. Rickets. *Lancet* 2014;383:1665-76.

Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. vol. 40. 2019. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>.

Del Campo MT, Aguado P, Martínez ME. Vitamin D and bone health: Is there a need to review supplementation in osteoporosis risk population? *Med Clin (Barc)* 2005;125:788-93. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(05\)72191-6](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(05)72191-6).

Carolaind J, Barbosa C, Zapata ND. Uso de Vitamina D y COVID-19 : Revisión de la Evidencia. *Medicarte* 2020:1-12.

Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol* 2019;60. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>.

Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. Maternal Vitamin D supplementation during pregnancy. *Br Med Bull* 2018;126:57-77. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy010>.

Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of Calcium and Vitamin D Supplementation on Bone Density in Men and Women 65 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6. <https://doi.org/10.1056/nejm199709043371003>.

Díaz-Alcázar M del M, Gil-Extremuera B. Relation between vitamin D and cardiovascular risk factors. *Actual Medica* 2015;100:84-7. <https://doi.org/10.15568/am.2015.795.or05>.

Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;203. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>.

Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis*

2015;15:1-10. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1196-1>.

Estébanez N, Gómez-Acebo I, Palazuelos C, Llorca J, Dierssen-Sotos T. Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: A meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8:1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27297-1>.

FICHA TÉCNICA CALCIFEDIOL FAES 0,266 MG CÁPSULAS BLANDAS EFG. sf. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82268/FT_82268.html

FICHA TÉCNICA CALCIFEDIOL HIDROFEROL 0,266 MG CÁPSULAS BLANDAS. sf. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80095/FT_80095.html

FICHA TÉCNICA CALCIFEDIOL HIDROFEROL 0,1 mg/ml GOTAS ORALES EN SOLUCIÓN. sf. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55315/FT_55315.html

FICHA TÉCNICA CALCIFEDIOL HIDROFEROL CHOQUE 3 mg SOLUCIÓN ORAL. sf. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/53684/FT_53684.html

FICHA TÉCNICA COLECALCIFEROL ROVI 30000 UI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA. sf. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83672/FT_83672.html

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 BENFEROL CHOQUE 50.000 UI CÁPSULAS BLANDAS. sf. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81224/FT_81224.html

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 BENFEROL CHOQUE 100.000 UI CÁPSULAS BLANDAS. sf. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81225/FT_81225.html

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 BENFEROL MENSUAL 25.000 UI CÁPSULAS BLANDAS. sf. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81223/FT_81223.html

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 DELTIUS 25.000 UI CÁPSULAS DURAS. sf. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84441/FT_84441.html

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 DELTIUS 10000 UI/ML GOTAS ORALES EN SOLUCIÓN. sf. <https://cima.aemps.es/cima/publico/listaclinica.html>

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 DELTIUS 25.000 UI/2,5 ML SOLUCIÓN ORAL. sf. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78379/FT_78379.html

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 DEVIK 25.000 UI/2,5 ML SOLUCIÓN ORAL. sf. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84796/FT_84796.html

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 DISBRON 25.000 UI CÁPSULAS BLANDAS. sf.

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85500/FT_85500.html

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 KERN PHARMA 2000 UI/ML SOLUCIÓN ORAL. sf.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/22903/FT_22903.html

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 THORENS 25.000 UI CÁPSULAS DURAS. sf.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84442/FT_84442.html

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 THORENS 10000 UI/ML GOTAS ORALES EN SOLUCIÓN. sf.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05310002/FT_05310002.html

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 THORENS 25.000 UI/2,5 ML SOLUCIÓN ORAL. sf.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82411/FT_82411.html

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 VIDESIL 25.000 UI SOLUCIÓN ORAL. sf.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81820/FT_81820.html

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 VIDESIL 50.000 UI SOLUCIÓN ORAL. sf.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81822/FT_81822.html

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 VIDOIL 10000 UI/ML GOTAS ORALES EN SOLUCIÓN. sf.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84727/FT_84727.html

FICHA TÉCNICA VITAMINA D3 VIDOIL 25.000 UI/2,5 ML SOLUCIÓN ORAL. sf.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84726/FT_84726.html

Fleischer J, Stein EM, Bessler M, Della Badia M, Restuccia N, Olivero-Rivera L, et al. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3735-40. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0481>.

Ganguly A, Tamblyn JA, Finn-Sell S, Chan SY, Westwood M, Gupta J, et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: Effects on trophoblast function. *J Endocrinol* 2018;236:R93-103. <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0491>.

García AIR. Recomendaciones sobre suplementos de vitamina d y calcio para las personas adultas en españa. *Rev Esp Salud Publica* 2012;86:461-82. <https://doi.org/10.1590/S1135-57272012000500002>.

García Vadillo JA. Suplementos de calcio y vitamina D ¿para todos?: *Pros. Reumatol Clin* 2011;7:34-9. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.04.008>.

Gómez Alonso C, Díaz López JB, Rodríguez Rebollos A, Martínez Arias L, Martín Virgala J, Martín

Carro B, et al. Niveles de calcidiol y mantenimiento de la función muscular, capacidad funcional y densidad mineral ósea en población española no seleccionada. *Rev Osteoporos Y Metab Miner* 2019;11:6-11.

González-Rodríguez LG, Rodríguez-Rodríguez E. Situación en vitamina D y estrategias para alcanzar las ingestas recomendadas. *Nutr Hosp* 2014;30:39-46.

González Pardo V, Boland R, Russo Boland A DE. Vitamina D Y Cáncer: Acción Antineoplásica De La 1A,25(OH) 2-Vitamina D 3. *Med (Buenos Aires)* 2012;72:143-9.

Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020;12:988. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>.

Guerrero Ariza G. Dermatitis atópica y Vitamina D. *Inst Nac Pedriatría-México* 2014;01:1689-99.

Hansdottir S, Monick M, Hinde S, Lovan N, Look D, Hunninglake G. Respiratory Epithelial Cells Convert Inactive Vitamin D to its Active Form. *J Immunol* 2008;181:7090-9.

Hipovitaminosis D. Hipovitaminosis D, ¿una epidemia real? 2020:351-5.

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;96:1911-30. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.

Javier Cepeda S, Daniel Zenteno A, Claudia Fuentes S, Raúl Bustos B. Vitamin D and pediatrics respiratory diseases. *Rev Chil Pediatr* 2019;90:94-101. <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i1.747>.

Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med* 2018;50. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0038-9>.

Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *medRxiv* 2020:1-13.

Kaur G, Singh J, Kumar J. Vitamin D and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Pediatric Nefrol* 2019;34:2509-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>. Vitamin.

Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: A negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:387-92. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.004>.

Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809944>.

Mansur JL. Vitamina D , sus Acciones “ No Clásicas ” y su Utilidad en la Pandemia del COVID-19 2020;40.

Mansur L. Vitamina D en pediatría, embarazo y lactancia. *Arch Argent Pediatr* 2018;116:286-90.

Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: Individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess (Rockv)* 2019;23:1-44. <https://doi.org/10.3310/hta23020>.

McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR, et al. Circulating Vitamin D and colorectal cancer risk: An international pooling project of 17 cohorts. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:158-69. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy087>.

Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:89-100. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.031>.

Minisola S, Ferrone F, Danese V, Cecchetti V, Pepe J, Cipriani C, et al. Controversies surrounding vitamin D: Focus on supplementation and cancer. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:1-10. <https://doi.org/10.3390/ijerph16020189>.

Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between Vitamin D deficiency and covid-19. *PLoS Pathog* 2020;16:1-6. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008874>.

Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, Albanes D. Vitamin D and cancer risk and mortality: State of the science, gaps, and challenges. *Epidemiol Rev* 2017;39:28-48. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxx005>.

Montoya MJ, Vázquez MA, Miranda C, Miranda MJ, Pérez-Cano R, Giner M. Influencia de la vitamina D sobre la microestructura y propiedades biomecánicas de pacientes con fractura de cadera. *Rev Osteoporos y Metab Miner* 2017;9:121-9.

Moon RJ, Davies JH, Cooper C, Harvey NC. Vitamin D, and Maternal and Child Health. *Calcif Tissue Int* 2020;106. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00560-x>.

Munns C, Shaw N, Kiely M, Specker B, Thacher T, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutrition rickets. *Pediatr* 2016;56:60-3. <https://doi.org/10.1016/j.yped.2016.08.050>.

Nair-Shalliker V, Armstrong BK, Fenech M. Does vitamin D protect against DNA damage? *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen* 2012;733:50-7. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2012.02.005>.

Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr* 2019;110:262-72. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.08.006>.

Orkaby AR, Djousse L, Manson JE. Vitamin D Supplements and Prevention of Cardiovascular Disease s. f. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000675>.

Patricio Trincado M. Hipovitaminosis D. *Rev Médica Clínica Las Condes* 2013;24:813-7. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70228-1](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70228-1).

Pereira Pontón MP, Cabrera Ruilova JD, Miranda Laborda MJ, Granda Álvarez LE. Efectos de la vitamina D en prevención del asma. *Reciamuc* 2019;3:781-810. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/3.\(2\).abril.2019.781-810](https://doi.org/10.26820/reciamuc/3.(2).abril.2019.781-810).

Pérez-castrillón JL. Mitos en nutrición: Usos y abusos de la vitamina D 2020;XIV:51-63. <https://doi.org/10.7400/NCM.2020.14.2.5089>.

Pieper CF, Colon-Emetic C, Caminis J, Betchyk K, Zhang J, Janning C, et al. Distribution and Correlates of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in a Sample of Patients with Hip Fracture. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:335-40. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2007.12.004>.

Reyes Domínguez A, Gómez De Tejada Romero M, Sosa-Henríquez M. La vitamina D. Fisiología. Su utilización en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos y Metab Miner* 2017;9:5-9.

Reyes Pérez RA, Puente Nieto AV, Martínez-Cuazitl A, Montelongo Mercado EA, Rodríguez Tort A. La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. *Rev Sanid Milit* 2020;74:106-13. <https://doi.org/10.35366/93773>.

Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age: Consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr* 2018;44:1-40. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7>.

Sangüesa Gómez C, Flores Robles BJ, Andréu JL. Salud ósea, vitamina D y lupus. *Reumatol Clin* 2015;11:232-6. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.10.001>.

Sedlinsky C. Acciones no clásicas de la vitamina D. *Saegre* 2011;18:20-4.

Sosa-Henríquez M, Quesada Gómez JM. Vitamina D y Músculo. *Sefraos* 2017;11:3-5.

Sowell K, Keen C, Uriu-Adams J. Vitamin D and Reproduction: From Gametes to Childhood. *Healthcare* 2015;3:1097-120. <https://doi.org/10.3390/healthcare3041097>.

Tejada G De, Mj R, M SH, J DPM, E JG, Jm QG, 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 Min* 2011;3:53-64.

Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of Patients Undergoing Hemodialysis with Paricalcitol or Calcitriol Therapy. 2003.

Trang HM, Cole DEC, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854-8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.4.854>.

Uday S, Högler W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:293-302. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0383-y>.

Valero Zanuy, M.A. y Hawkins Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina d, 2017.:63-70.

Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes y Nutr* 2017;64:7-14. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.002>.

Viada Peláez MC, Leschinsky V, Gomila A. Atopic dermatitis in children and vitamin D. A retrospective analytical study. *Rev Methodo* 2019;4:41-3.

Wilson LR, Tripkovic L, Hart KH, Lanham-New SA. Vitamin D deficiency as a public health issue: Using Vitamin D2 or Vitamin D3 in future fortification strategies. *Proc Nutr Soc* 2017;76:392-9. <https://doi.org/10.1017/S0029665117000349>.

Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, et al. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2593-603. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.508>.

Yee-Moon Wang A, Fang F, Chan J, Wen Y-Y, Qing S, Hiu-Shuen Chan I, et al. Effect of Paricalcitol on Left Ventricular Mass and Function in CKD-The OPERA Trial. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:175-86. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013010103>.

Zhang X, Liu Z, Xia L, Gao J, Xu F, Chen H, et al. Clinical features of vitamin D deficiency in children: A retrospective analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;196:4-7. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105491>.

Zmijewski MA. Vitamin D and human health. *Int J Mol Sci* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/ijms20010145>.