

AP TRENDS IN AP

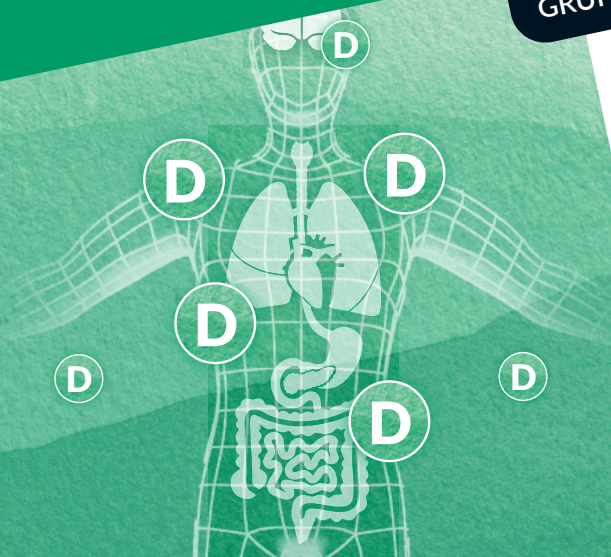


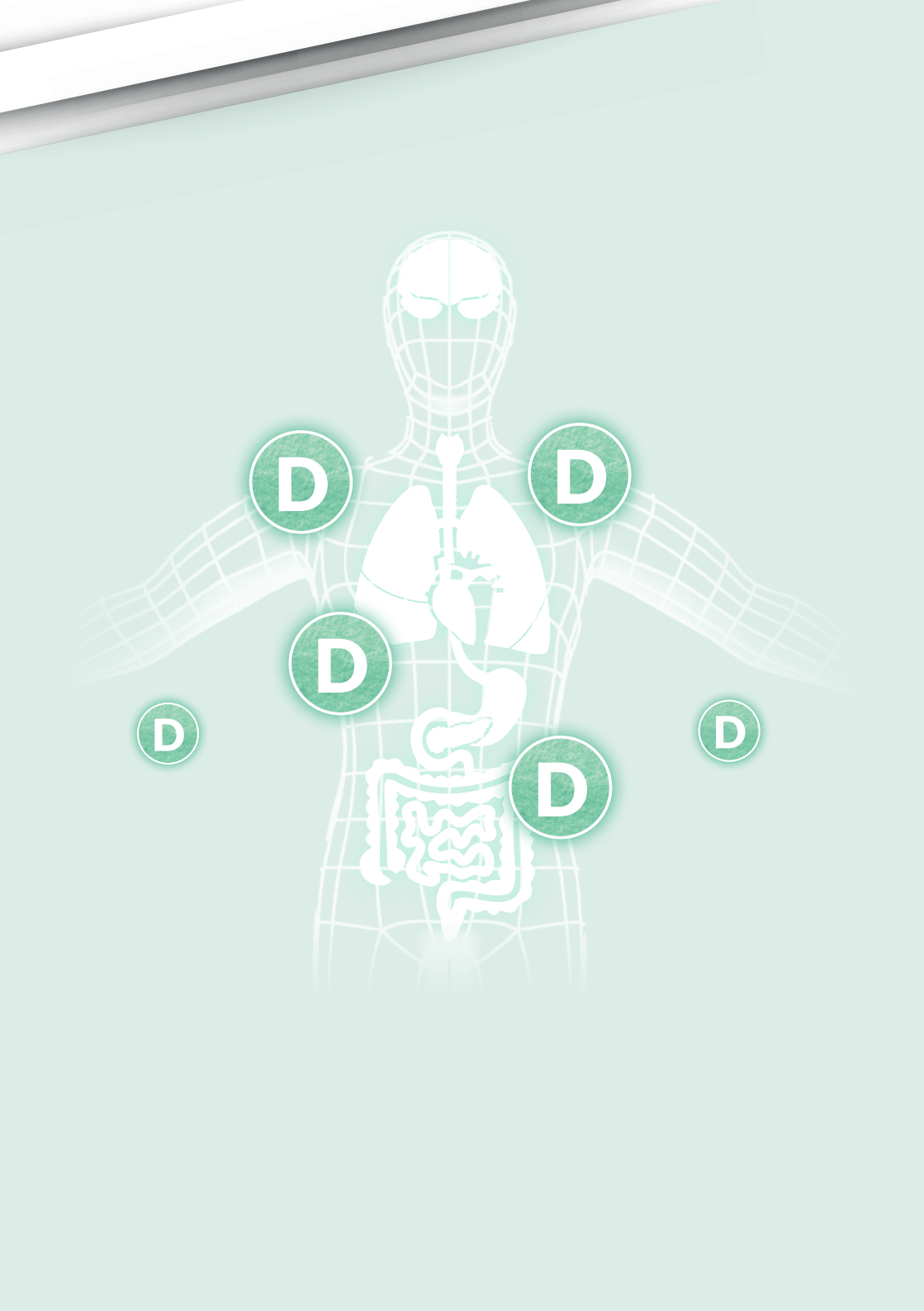
VITAMINA D Y SALUD EXTRAÓSEA

GRUPO DE TRABAJO GIS

Coordinadora y autora:
Dra. Laura Aliaga Gutiérrez

Autora:
Dra. Mercedes Ricote Belinchón





ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
1 ¿Qué papel desempeña la vitamina D en el sistema inmune?, ¿y en las infecciones?	5
2 ¿Se ha encontrado asociación entre niveles bajos de vitamina D y enfermedades respiratorias como EPOC y asma?	8
3 ¿Qué patologías endocrinológicas se han asociado a déficit de vitamina D?, ¿con qué nivel de evidencia? ¿Se podrían beneficiar estos pacientes de la suplementación con vitamina D?	10
4 ¿Tiene la vitamina D impacto en la salud cardiovascular?	13
5 ¿Qué papel tiene la vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal?	16
6 ¿Existe relación entre el déficit de vitamina D y el deterioro cognitivo?	18
7 ¿Qué tipos de tumores se han asociado a déficit de vitamina D? ¿Puede tener algún papel la suplementación con vitamina D en alguno de ellos?	18
8 ¿Cómo se puede garantizar un uso seguro y eficaz de la vitamina D tanto en el tratamiento como en la prevención?	20
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA	25

GRUPO DE TRABAJO GIS · SEMERGEN

COORDINADORA

Dra. Laura Aliaga Gutiérrez

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Sevilla la Nueva. Madrid. Coordinadora del Grupo de Trabajo GIS de SEMERGEN

AUTORAS

Dra. Laura Aliaga Gutiérrez

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Sevilla la Nueva. Madrid. Coordinadora del Grupo de Trabajo GIS de SEMERGEN

Dra. Mercedes Ricote Belinchón

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Mar Báltico. Madrid. Miembro de los Grupos de Trabajo de Digestivo y de Gestión del Medicamento, Inercia clínica y Seguridad del Paciente (GIS) de SEMERGEN

© Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)
Goya, 25-5º izda. 28001 Madrid
www.semergen.es

Diseño, realización y coordinación
editorial:



Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-19457-27-1
Depósito Legal: M-9472-2023

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las células de nuestro organismo poseen receptores para la vitamina D, esta circunstancia explica su participación en otros procesos fisiológicos y patológicos, además de los más conocidos sobre el metabolismo calcio-fósforo.

La elevada prevalencia del déficit de vitamina D en la población general a nivel mundial dificulta la obtención de resultados totalmente concluyentes en la mayoría de los estudios dedicados a conocer el impacto de la vitamina D en patología extraósea. Sin embargo, resultados encontrados a favor del beneficio de tratar este déficit en ciertas patologías impulsan a continuar con la investigación.

Han sido muy estudiadas sus acciones sobre el sistema inmunológico, pero también se asocia a patología endocrinológica, cardiovascular, neurológica y a enfermedades digestivas, como la enfermedad de Crohn o enfermedades de la piel. Incluso en los 2 últimos años se ha venido investigando su posible influencia en la evolución de la COVID-19 y en enfermedades respiratorias tan prevalentes como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma.

Es un hecho que la vitamina D es fundamental para muchas funciones del organismo, pero, sin embargo, no hay un consenso claro sobre cómo y cuándo tratar a los pacientes con insuficiencia y deficiencia, así como su uso en la prevención de patología extraósea.

El déficit de vitamina D se ha convertido en un problema de salud pública mundial y su asociación a algunas de las patologías más pre-

valentes en Atención Primaria hace que despierte gran interés entre los especialistas de Medicina Familiar y Comunitaria.

Proponemos una revisión de la evidencia científica en estas patologías y las recomendaciones actuales en cuanto a su uso seguro y eficaz, en base a las cuestiones que abordaremos a continuación.

¿QUÉ PAPEL DESEMPEÑA LA VITAMINA D EN EL SISTEMA INMUNE?, ¿Y EN LAS INFECCIONES?

Laura Aliaga Gutiérrez y Mercedes Ricote Belinchón

Uno de los efectos extraóseos de la vitamina D es su acción directa sobre las células de la inmunidad. Actualmente, hay estudios que asocian niveles bajos de vitamina D con mayor prevalencia de infecciones y de enfermedades autoinmunes, asociándose niveles adecuados de vitamina D con mejor evolución clínica de las enfermedades infecciosas⁽¹⁾.

La función biológica de la vitamina D depende principalmente de su forma activa, 1,25(OH)₂D o calcitriol. Su unión con el receptor intracelular de la vitamina D (VDR) induce la expresión de genes diana. Este receptor está presente en numerosas células, entre las que se encuentran gran parte de las células del sistema inmune⁽²⁾.

En base a esto, la vitamina D tiene funciones pleiotrópicas extraesqueléticas en la regulación de la respuesta tanto innata como adaptativa y modula las respuestas antivirales y antibacterianas^(3,4).

El sistema inmune innato interviene en la barrera inmune de las mucosas o la piel para la rápida respuesta ante la presencia de un patógeno. El calcitriol actúa potenciando estas reacciones al inducir la transcripción de genes que codifican proteínas con capacidad destructiva de bacterias, virus y hongos en algunas células inmunes: como macrófagos, células dendríticas y células de la mucosa bronquial y pulmonar. La unión VDR-calcitriol se trasloca al núcleo celular, donde promueve la transcripción de genes y la producción de catelicidina y varias defensinas en células del sistema inmune y de las superficies endoteliales respiratorias, siendo estos péptidos antimicrobianos cruciales en la protección a este nivel⁽⁵⁾.

El efecto de la vitamina D en la modulación de la inmunidad adaptativa es principalmente antiinflamatorio y ayuda a prevenir la autoinmunidad⁽⁶⁾.

En relación a su papel antiinfeccioso, numerosos estudios epidemiológicos sobre infecciones de vías respiratorias, como tuberculosis, y en infecciones víricas, como gripe, infección por VIH o por virus de la hepatitis B, y en la infección por coronavirus, indican que la deficiencia de vitamina D puede afectar a la defensa contra estos agentes infecciosos.

En un estudio epidemiológico realizado en Reino Unido a casi 20.000 personas se detectaron más antecedentes de infecciones respiratorias en aquellos pacientes que tenían menores concentraciones de 25(OH)D, observando que la posibilidad de infección era mayor cuando tenían niveles de vitamina D alrededor de los 10 ng/ml o inferiores en comparación con aquellos que presentaban niveles óptimos, y siendo esta asociación más fuerte en pacientes de riesgo, como asmáticos o con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)⁽⁷⁾. En este sentido, dos metaanálisis con cerca de 10.000 pacientes coinciden en que las bajas concentraciones de 25(OH)D aumentan la susceptibilidad a las infecciones graves y sepsis, y aumentan la mortalidad⁽⁸⁾.

En el caso del virus de la gripe, donde la protección está relacionada con la inmunidad innata, se ha visto asociación entre niveles de vitamina D y gripe⁽³⁾. Para la tuberculosis se ha comprobado una clara relación entre el déficit de vitamina D y la prevalencia de la tuberculosis, habiendo estudios sobre la suplementación en tuberculosis con colecalciferol como forma de vitamina D que han demostrado que puede reducir la carga inflamatoria y ayudar a la recuperación del paciente a largo plazo⁽⁸⁾.

En los estudios realizados en pacientes con infección por VIH, el déficit de vitamina D está vinculado al incremento de infecciones

oportunistas y a una disminución de la supervivencia. En los pacientes con infección por el virus de la hepatitis B, la prevalencia de insuficiencia de vitamina D es muy elevada. Los niveles más deficitarios de vitamina D se correlacionan fuertemente con el aumento de la carga viral y la mala evolución hacia la cirrosis⁽²⁾.

Los estudios realizados para evaluar si la suplementación con vitamina D puede prevenir las infecciones respiratorias agudas en jóvenes adultos sanos no han sido concluyentes, aunque en pacientes con EPOC se han visto resultados favorables en pacientes con niveles deficitarios de 25(OH)D⁽⁹⁾. Cabe destacar en este punto la importancia de realizar estudios en pacientes con deficiencia para evaluar el beneficio real proporcionado por la suplementación.

Teniendo en cuenta todos los datos, parece que los niveles de vitamina D por debajo de 20 ng/ml se asocian a mayor riesgo de infecciones; los niveles de 30 ng/ml pueden considerarse como eficaces para prevenir infecciones, especialmente las respiratorias; los niveles superiores a 40 ng/ml no parecen proporcionar ventajas adicionales.

La seguridad de la suplementación está confirmada en numerosos estudios, siendo los efectos adversos muy poco frecuentes, en algún caso hipercalcemia, sin complicaciones posteriores⁽²⁾.

En la infección por SARS-CoV-2, dando lugar a la COVID-19, el papel de la vitamina D se ha asociado no solo a su acción sobre el sistema inmune y a la respuesta de las células inflamatorias, también se ha asociado con su acción sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que en esta infección está alterado, con un aumento de la angiotensina, y a la reducción de los efectos tromboembólicos asociados a esta infección, por un aumento en la expresión de glicoproteínas anticoagulantes⁽¹⁰⁾.

Los datos epidemiológicos ofrecen una clara relación entre niveles bajos de 25(OH)D e infección por SARS-CoV-2^(10,11). En un metaanálisis se observó que los niveles disminuidos de vitamina D se asocian a un

aumento del riesgo de infección (OR: 1,64) y de gravedad de la enfermedad (OR: 2,58), pero no se ha visto que influya en la mortalidad⁽¹¹⁾.

Actualmente, algunos autores consideran la posibilidad de que 25(OH)D sea un marcador negativo de la gravedad de la inflamación, pues esta disminución también se ha observado en otros procesos con elevada inflamación⁽¹⁰⁾.

Sobre la suplementación con vitamina D en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 y con los datos disponibles, podría tener un efecto beneficioso en la evolución de la infección, aunque el nivel de evidencia de los estudios es insuficiente para sacar conclusiones sólidas al respecto. Por tanto, podemos considerar el tratamiento con suplementos de vitamina D en pacientes con COVID-19 y deficiencia de vitamina D, sobre todo en personas con alto riesgo, como los ancianos, sujetos institucionalizados, personas obesas y pacientes con comorbilidades⁽¹²⁾.

2

¿SE HA ENCONTRADO ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES BAJOS DE VITAMINA D Y ENFERMEDADES RESPIRATORIAS COMO EPOC Y ASMA?

Laura Aliaga Gutiérrez

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma comparten la inflamación como mecanismo patogénico principal; además, ambas enfermedades se reagudizan a consecuencia de las infecciones respiratorias. Se ha demostrado la implicación de la vitamina D en procesos inflamatorios y su papel en el sistema inmune. Esto ha inspirado a los investigadores a plantear la hipótesis de que el déficit de vitamina D pueda tener un papel negativo en la evolución de estas enfermedades respiratorias.

Jolliffe y cols. analizaron 227 pacientes que habían sido incluidos en tres ensayos clínicos sobre suplementos de vitamina D desarrollados en Reino Unido. Encontraron dos hallazgos importantes: un menor incremento de los niveles de 25(OH)D circulantes en pacientes con asma y EPOC que recibían suplementos de vitamina D y una menor producción del metabolito activo de esta vitamina en comparación a controles sanos. Basándose en estos resultados, concluyeron que la relación entre déficit de vitamina D e inflamación de la vía aérea podría ser posible⁽¹³⁾.

Parece evidente que los niveles de vitamina D se encuentran disminuidos en pacientes con EPOC y asma, sin embargo, no se ha podido determinar si esta disminución es causa o consecuencia de la enfermedad⁽¹⁴⁾.

Algunos ensayos clínicos han demostrado beneficios de la suplementación con colecalciferol en pacientes con EPOC, demostrando estos ensayos una mejoría del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), la calidad de vida de estos pacientes y una disminución de las exacerbaciones⁽¹⁵⁾.

La suplementación en pacientes con déficit severo de vitamina D (10 ng/ml o 25 nmol/l) reduce la tasa de exacerbaciones en pacientes con EPOC moderado/severo^(16,17).

Un estudio observacional transversal realizado en Madrid por Calle y cols. concluyó que tan solo se había determinado el nivel de vitamina D en el 44 % de los pacientes con EPOC incluidos en el estudio, de ellos el 51 % tenía niveles inferiores a 20 ng/ml y de ellos el 29,4 % tenía déficit severo (< 12 ng/ml)⁽¹⁶⁾.

Este estudio muestra que los pacientes con EPOC son pacientes con alto riesgo de padecer déficit severo de vitamina D y se podrían beneficiar de la monitorización y el tratamiento tal y como recomiendan las guías de práctica clínica para EPOC⁽¹⁶⁾.

Un metaanálisis sobre estudios a nivel internacional publicado en la revista *Lancet Respir* mostró que el tratamiento con colecalciferol podría reducir la tasa de exacerbaciones del asma en pacientes que precisaban tratamiento con corticoides, aunque no lograron definir si los resultados de esta intervención podrían ser diferentes según los distintos subgrupos de pacientes. En esta línea sería conveniente seguir investigando⁽¹⁸⁾.

3

¿QUÉ PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS SE HAN ASOCIADO A DÉFICIT DE VITAMINA D?, ¿CON QUÉ NIVEL DE EVIDENCIA? ¿SE PODRÍAN BENEFICIAR ESTOS PACIENTES DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D?

Mercedes Ricote Belinchón

La insuficiencia/deficiencia de vitamina D constituye una aparente epidemia a nivel mundial. Se ha descrito que el 88 % de la población tiene concentraciones plasmáticas de 25(OH)D por debajo de 30 ng/ml, un 37 % tiene valores por debajo de 20 ng/ml y hasta un 7 % tiene niveles medios inferiores a 10 ng/ml⁽¹⁹⁾.

En España, esta situación es muy similar. En individuos mayores de 65 años se han descrito concentraciones de 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml en un 80-100 % de las personas, y en población menor de 65 años el déficit alcanza al 40 % de la población española⁽¹⁹⁾, siendo la prevalencia en pacientes con obesidad⁽²⁰⁾ del 61,5 % para valores de insuficiencia de 20-30 ng/ml y del 28,5 % para deficiencia < 20 ng/ml. En el caso de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁽²¹⁾, la prevalencia de deficiencia de 25(OH)D fue del 44,2 %, mientras que la prevalencia de insuficiencia fue del 30,8 %. Además, el 6,3 % tenía niveles < 10 ng/ml.

Por todo ello, ambas patologías están dentro de las indicaciones de cribado para el déficit de vitamina D⁽¹⁹⁾.

Vitamina D y obesidad

La asociación entre hipovitaminosis D y sobrepeso/obesidad es ampliamente reconocida^(22,23), siendo la prevalencia de deficiencia de vitamina D un 35 % y un 24 % mayor en personas obesas y con sobrepeso, respectivamente, que en sujetos de peso normal⁽²⁴⁾.

Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos para explicar esta asociación⁽²³⁾, como los factores de comportamiento en los pacientes obesos que conducen a una exposición reducida a la luz solar, una ingesta reducida de alimentos enriquecidos con vitamina D y la alteración del propio metabolismo de esta hormona.

El tejido adiposo sirve como principal sitio para el almacenamiento de la vitamina D y esta puede modular múltiples aspectos del mismo, como ejercer efectos inhibitorios o estimulantes sobre la diferenciación de adipocitos según el tipo de célula, el estadio de diferenciación y el momento del tratamiento. Además, la vitamina D controla el metabolismo en el tejido adiposo al afectar a la oxidación de ácidos grasos, expresión de desacoplamiento de proteínas, resistencia a la insulina y producción de adipocinas. La vitamina D también puede modular la respuesta inflamatoria de las células inmunitarias y los adipocitos dentro del tejido adiposo⁽²⁵⁾.

En un metaanálisis de estudios epidemiológicos sobre los niveles séricos de 25(OH)D en relación con la obesidad abdominal, se objetivó que el nivel sérico de 25(OH)D más alto versus el más bajo se asoció significativamente con una disminución del 23 % en las probabilidades de obesidad abdominal. El análisis de dosis-respuesta mostró que cada aumento de 25 nmol/l de 25(OH)D se relacionó con una reducción del 8-10 % en el riesgo de obesidad abdominal. Es decir, el nivel sérico de 25(OH)D se asoció inversamente con el riesgo de obesidad abdominal en adultos de forma proporcional⁽²⁶⁾.

Además, se ha visto que los sujetos con sobrepeso y obesos son resistentes a la suplementación con vitamina D en comparación con

los sujetos no obesos. De hecho, en un metaanálisis reciente se mostró que, después de la administración de dosis iguales de colecalciferol en sujetos obesos, la 25(OH)D sérica fue más baja en, aproximadamente, 15,2 ng/ml (38 nmol/l) que en sujetos no obesos. Por tanto, se deberían desarrollar más estudios para conocer la dosis óptima de suplementación con colecalciferol para personas con obesidad⁽²⁷⁾. La Endocrine Society (ES) o la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) recomiendan en sus guías clínicas tratar a los pacientes obesos con dosis de 2 a 3 veces superiores de colecalciferol para mantener los niveles en torno a los 30 ng/ml^(28,29).

Vitamina D y diabetes mellitus

Varios estudios y grandes ensayos clínicos han investigado el papel de la vitamina D en relación con el inicio y la progresión de la DM2, pero no han sido concluyentes. Los estudios observacionales respaldan una asociación entre un nivel bajo de 25(OH)D en sangre y el riesgo de DM2. Sin embargo, se desconoce si la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de diabetes⁽²²⁾.

En un análisis sobre la suplementación con colecalciferol y la prevención de la DM2, la suplementación se asoció con un efecto beneficioso solo en aquellos con deficiencia de vitamina D al inicio: 62 % de reducción de la aparición de diabetes en sujetos con niveles basales de 25(OH)D < 12 ng/ml⁽³⁰⁾. En personas con prediabetes, el colecalciferol redujo el riesgo de DM2 y aumentó la tasa de reversión de prediabetes a normoglucemia. Este beneficio se encontró en sujetos no obesos (RR: 0,73; IC95 %: 0,57-0,92), pero no en sujetos obesos (RR: 0,95; IC95 %: 0,84-1,08)⁽³¹⁾.

La vitamina D puede tener un papel en la secreción de insulina pancreática por distintos mecanismos de acción, como la protección de las células β de la inflamación local, porque la secreción de insulina está mediada por un mecanismo dependiente del calcio o la influen-

cia de la vitamina D sobre el metabolismo del músculo esquelético, la sensibilidad a la insulina y la composición de los lípidos. Por lo tanto, se podría esperar que el aumento de la concentración de vitamina D en circulación mejore la sensibilidad a la insulina.

Sí se ha demostrado que los pacientes con niveles circulantes de 25(OH)D por debajo de 20 o incluso 30 ng/ml tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones diabéticas microvasculares y, en particular, retinopatía diabética. Dado que la deficiencia de vitamina D es extremadamente común en estos pacientes, optimizar los niveles de 25(OH)D podría ser una estrategia de prevención y tratamiento de la retinopatía diabética y de otras complicaciones vasculares en pacientes diabéticos⁽³²⁾.

En conclusión, dada la alta prevalencia de déficit e insuficiencia de vitamina D en pacientes con obesidad y/o diabetes, se deben realizar determinaciones de vitamina D en estos pacientes y optimizar sus niveles. La suplementación con vitamina D en pacientes sin déficit no parece tener beneficios generales para la salud, siendo estos beneficios para los pacientes en los cuales se corrige la deficiencia de vitamina D.

4

¿TIENE LA VITAMINA D IMPACTO EN LA SALUD CARDIOVASCULAR?

Laura Aliaga Gutiérrez

Tal y como se ha comentado en anteriores apartados, los efectos pleiotrópicos de la vitamina D también explican su implicación en las enfermedades cardiovasculares.

Aunque hay controversia al respecto⁽³³⁾, hay estudios que muestran que los factores de riesgo cardiovascular, como el metabolismo de los lípidos o la presión sanguínea, pueden verse modificados por los

niveles de 25(OH)D. Niveles bajos de la misma se asocian con mayor mortalidad y mayor riesgo cardiovascular según algunos estudios⁽³⁴⁾.

Los mecanismos por los que la vitamina D puede modificar los factores de riesgo cardiovascular no son bien conocidos todavía, pero el gran impacto en la salud general de la población de estos factores hace que sea una importante línea de investigación.

Entre los mecanismos fisiopatológicos más estudiados como responsables de la asociación vitamina D-factores de riesgo cardiovascular destacan (figura 1):

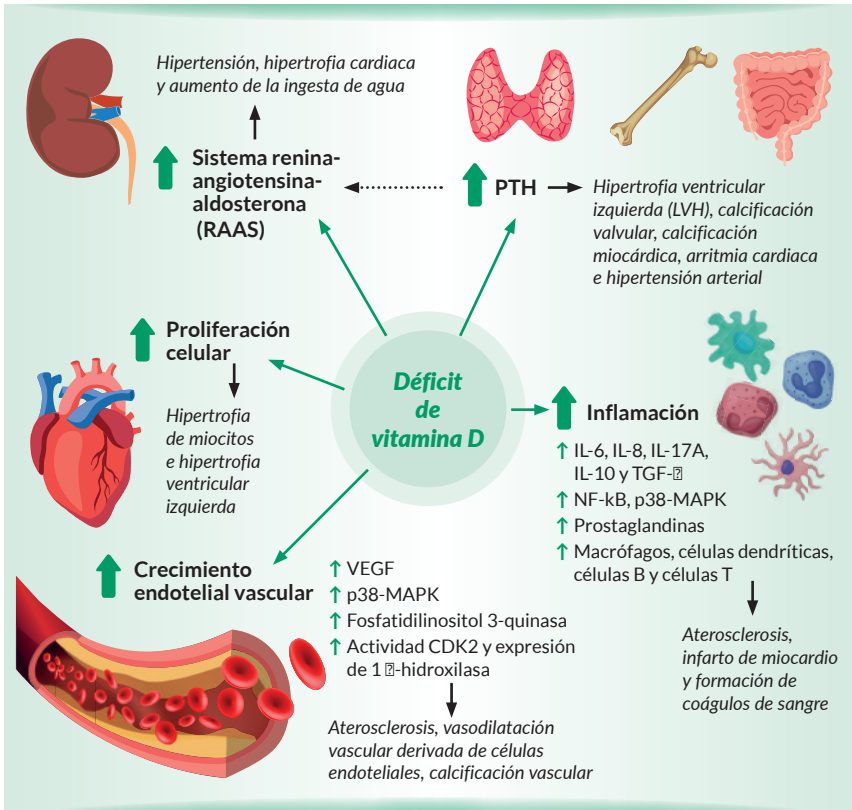
- **La regulación del eje renina-angiotensina-aldosterona:** es un factor muy importante en los cambios del aparato cardiovascular tanto en el corazón como a nivel arterial. En algunos experimentos realizados en animales, la vitamina D ha resultado ser un potente supresor de la síntesis de renina⁽³⁴⁾.
- **Acción sobre los miocitos cardiacos:** algunos estudios han encontrado asociación entre bajos niveles de 25(OH)D e hipertrofia del ventrículo izquierdo, considerando que esta vitamina podría inhibir la proliferación de los miocitos cardiacos y la hipertrofia⁽³⁵⁾.
- **Metabolismo lipídico:** en cuanto a la acción de la vitamina D sobre el metabolismo lipídico, también hay estudios publicados que asocian inversamente los bajos niveles de 25(OH)D con un aumento de los niveles de triglicéridos⁽³⁴⁾.
- Por último, también se ha encontrado asociación entre la vitamina D y el **crecimiento del endotelio vascular**, pudiendo explicar esta asociación los hallazgos encontrados en algunos estudios que defienden la asociación inversa entre déficit de vitamina D y arterioesclerosis, calcificaciones vasculares y dilataciones arteriales⁽³⁴⁾.

Wang *et al.* encontraron asociación entre un aumento de la tensión arterial sistólica y bajos niveles de 25(OH)D, realizando un estudio prospectivo de una cohorte de 775 niños. Este estudio demostró la

posible asociación de la vitamina D con los factores de riesgo cardiovascular en poblaciones jóvenes, evitando así los posibles sesgos de factores relacionados con la edad presentes en otros estudios⁽³⁶⁾.

Se continúa investigando con la finalidad de decidir el posible beneficio de la suplementación con vitamina D en pacientes con riesgo cardiovascular. Actualmente no hay suficiente evidencia que determine el uso de vitamina D para disminuir el riesgo cardiovascular.

Figura 1. Principales mecanismos relacionados con el riesgo cardiovascular debidos al déficit de vitamina D



Elaboración propia.

En el estudio EVITA, llevado a cabo en Alemania incluyendo a 400 pacientes con insuficiencia cardiaca en fase funcional II o mayor, se realizó suplementación con vitamina D vs. placebo y se efectuó seguimiento a 3 años. No se observó diferencia significativa en mortalidad de causa cardiovascular y hospitalizaciones⁽³⁷⁾.

Pese a que los estudios no han logrado determinar el beneficio a nivel cardiovascular de los suplementos de vitamina D, es importante la priorización de hábitos de vida saludables y controles necesarios para mantener los niveles de vitamina D en un rango adecuado, usando los suplementos en los casos seleccionados⁽³⁸⁾.

5

¿QUÉ PAPEL TIENE LA VITAMINA D EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

Mercedes Ricote Belinchón

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), con sus dos formas: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), son enfermedades crónicas de causa desconocida que cursan en brotes, con episodios de exacerbación y remisión. Se desarrollan en personas genéticamente predispuestas sobre las que interactúan factores ambientales, cambios en la microbiota y una desregulación del sistema inmune.

En las últimas décadas estamos viendo un aumento de su incidencia, afectando principalmente a adultos jóvenes. Este cambio epidemiológico parece ser secundario a la interacción entre factores genéticos y ambientales o exposomas con la microbiota. Dentro de estos factores ambientales tenemos a la vitamina D⁽³⁹⁾.

La vitamina D a nivel intestinal ha demostrado mejorar la función de la barrera intestinal, regular el proceso inflamatorio y el equilibrio de la microbiota intestinal⁽⁴⁰⁾.

A nivel de la barrera intestinal reduce la lesión celular provocada por la EII mediante la supresión de la apoptosis de las células del epitelio, la regulación de las proteínas de las uniones estrechas intercelulares y la alteración de la resistencia transepitelial⁽⁴¹⁾.

Además, promueve la regeneración de la mucosa, disminuye la inflamación y mejora la función intestinal por medio de vías de señalización mediadas por receptores de la vitamina D en la mucosa intestinal⁽⁴²⁾. La eficacia de la vitamina D en la barrera intestinal depende de su concentración y su capacidad de unión con los receptores de la vitamina D.

Hay estudios donde se ha demostrado que las personas con niveles adecuados de vitamina D (> 30 ng/ml) tuvieron una probabilidad significativamente menor de desarrollar EC y CU⁽⁴³⁾ y que los individuos con niveles séricos de vitamina D < 20 ng/ml tenían mayor riesgo de cirugía y hospitalizaciones relacionadas con EII que aquellos con niveles > 30 ng/ml⁽⁴⁴⁾, estando los niveles elevados de vitamina D asociados de manera inversa con la EII⁽⁴⁵⁾ y con la incidencia de recidivas y mejorando la evolución clínica en pacientes con EII.

En una revisión publicada en 2022⁽⁴⁶⁾ con el objetivo de analizar la evidencia sobre la suplementación con colecalciferol en pacientes adultos con enfermedad inflamatoria intestinal, los estudios que administraron dosis menores a 2.000 UI al día de colecalciferol en pacientes ambulatorios no presentaron efectos beneficiosos. Por el contrario, los que suplementaron dosis de 2.000 UI al día de colecalciferol incrementaron los niveles séricos de esta vitamina y redujeron la actividad de la enfermedad. En el caso de los sujetos con enfermedad activa, dosis de 5.000 a 10.000 UI de colecalciferol al día redujeron la sintomatología clínica. Esta revisión apreció que la suplementación con 2.000 UI al día de colecalciferol en pacientes con EII en etapa inactiva y entre 5.000 a 10.000 UI al día de colecalciferol en etapa activa muestran efectos positivos en el cuadro clínico de la patología.

6

¿EXISTE RELACIÓN ENTRE EL DÉFICIT DE VITAMINA D Y EL DETERIORO COGNITIVO?

Laura Aliaga Gutiérrez

Los estudios preclínicos muestran una amplia prueba de concepto de que la vitamina D puede desempeñar un papel relevante en las funciones cognitivas. No hay consenso sobre la asociación de hipovitaminosis D y deterioro cognitivo, aunque la mayoría de los estudios han encontrado dicha asociación. Tampoco hay evidencia científica concluyente sobre los efectos beneficiosos de la suplementación con vitamina D en el deterioro cognitivo, aunque la evidencia positiva disponible (principalmente con colecalciferol o vitamina D₃ como forma preferida de vitamina D) está llevando a muchos autores y a algunos clínicos a recomendarla en la práctica habitual⁽⁴⁷⁾.

7

¿QUÉ TIPOS DE TUMORES SE HAN ASOCIADO A DÉFICIT DE VITAMINA D? ¿PUEDE TENER ALGÚN PAPEL LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN ALGUNO DE ELLOS?

Mercedes Ricote Belinchón

La vitamina D ejerce múltiples acciones antiproliferativas, proapoptóticas y prodiferenciadoras en las células malignas y retrasa el crecimiento tumoral en modelos animales de cáncer. Hay estudios celulares y moleculares que sugieren que la vitamina D pudiera tener efectos anticancerígenos y que los niveles de vitamina D se correlacionan con mejores resultados del tratamiento contra el cáncer. Además, se han relacionado los niveles más altos en sangre de

25(OH)D y menor riesgo de muchos cánceres mortales, como el cáncer de colon, mama y próstata⁽⁴⁸⁾.

Sobre la asociación entre los niveles circulantes de vitamina D y el riesgo de cáncer colorrectal (CCR), en un estudio de cohortes de casos por parte del Melbourne Collaborative Cohort Study⁽⁴⁹⁾ se observó una relación inversa entre los niveles circulantes de 25(OH)D y el riesgo de cáncer colorrectal en mujeres, pero no en hombres. Los niveles altos de 25(OH)D circulantes también se asociaron de manera inversa con el cáncer colorrectal con mutación BRAF V600E. No se observaron asociaciones significativas entre los niveles circulantes de 25(OH)D y el riesgo global de cáncer de mama o próstata, el estado del receptor de estrógenos (mama), el estadio o el estado de KRAS (en el cáncer colorrectal).

Sobre si la vitamina D tiene efectos terapéuticos en pacientes con cáncer, hay dos estudios con resultados dispares. En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) conocido como SUNSHINE⁽⁵⁰⁾, la suplementación con colecalciferol en dosis altas demostró algún beneficio en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Pero en otro ensayo clínico en pacientes con cánceres gastrointestinales, conocido como AMATERASU⁽⁵¹⁾, no se encontró ningún efecto significativo.

En un gran ensayo de prevención primaria en pacientes y controles con unos niveles basales de 25(OH)D por encima de los 20 ng/ml, el reciente estudio VITAL⁽⁵²⁾, se objetivó que la suplementación con vitamina D no redujo el riesgo de nuevos cánceres en adultos de mediana edad y mayores.

Los ECA actuales de suplementación con vitamina D no apoyan los beneficios para reducción del cáncer, pero la evidencia no es concluyente. Necesitaríamos más ECA adicionales que evalúen un mayor número de participantes con niveles iniciales bajos de vitamina D que tengan periodos de seguimiento más prolongados para obtener mejores estimaciones de los efectos sobre la supervivencia y que testen dosis más altas de vitamina D para guiar la práctica clínica⁽⁴⁸⁾.

¿CÓMO SE PUEDE GARANTIZAR UN USO SEGURO Y EFICAZ DE LA VITAMINA D TANTO EN EL TRATAMIENTO COMO EN LA PREVENCIÓN?

Laura Aliaga Gutiérrez

El uso adecuado y seguro de la vitamina D depende de tres factores fundamentales: indicación correcta, monitorización de los niveles séricos y vigilancia estricta de los eventos adversos asociados a su uso.

Indicación correcta

Se realizará una indicación correcta cuando se use en patologías cuyo beneficio está avalado científicamente, se haya seleccionado el compuesto más apropiado y se utilice una dosis adecuada. Cabe destacar en este punto la importancia de tratar a pacientes con algún tipo de deficiencia (< 30 ng/ml) para evaluar el beneficio real proporcionado por la suplementación.

En las últimas revisiones científicas encontramos que el colecalciferol es la forma que dispone de mayor evidencia científica en cuanto a eficacia y seguridad⁽⁵³⁾. Sin embargo, se tendrá en cuenta que hay situaciones patológicas que desaconsejan su uso.

El colecalciferol (vitamina D₃) y el ergocalciferol (vitamina D₂) son las formas conocidas como vitamina D nativa o fisiológica. Esta forma se obtiene a través de algunos alimentos y la producción endógena en la que el 7-dehidrocolesterol se transforma en previtamina D₃ gracias a la acción de los rayos solares UVB^(53,54).

Ambas formas se hidroxilarán en el hígado mediante un mecanismo específico de retroalimentación que evita la actividad excesiva de la vitamina D⁽⁵⁴⁾, formando la 25 hidroxivitamina D, 25(OH)D, compuesto que se usará para determinar los niveles séricos de vitamina D.

Otra alternativa a la suplementación exógena es el calcifediol o calcidiol, que resulta de la hidroxilación del colecalciferol en su carbono 25, 25(OH)D. En pacientes con insuficiencia hepática, la hidroxilación del colecalciferol puede verse afectada impidiendo adquirir niveles óptimos de metabolito activo, por lo que en estos casos se aconseja el aporte exógeno de calcifediol.

Además de seleccionar el compuesto adecuado y las dosis necesarias dependiendo de la patología de base, se tendrán en cuenta las patologías concomitantes que pudieran aumentar el riesgo de hipercalcemia, como en pacientes inmovilizados, con hipertiroidismo o diagnosticados de cáncer de pulmón, linfoma, leucemia, tuberculosis, enfermedad de Paget y sarcoidosis, entre otras.

Monitorización de niveles séricos

Para un uso seguro y eficaz de la vitamina D es fundamental conocer los niveles séricos de la misma. Para ello, se medirá la concentración plasmática de 25(OH)D. Aunque no es el metabolito activo, su vida media es más larga que la de la 1,25(OH)₂D, que circula en una concentración 1.000 veces menor. Además, el déficit de vitamina D estimula la hidroxilación renal por el aumento compensatorio de la paratohormona (PTH) y puede aumentar de forma transitoria el nivel de 1,25(OH)₂D.

Se considera la concentración plasmática óptima de 25(OH)D aquella que mantiene la PTH en rango normal⁽⁵⁴⁾.

Conviene recordar en este punto que no está indicado hacer un cribado universal de la vitamina D en la población general. En la tabla 1 se indican las patologías en las que sí se aconseja.

Para garantizar un tratamiento seguro y eficaz se usará una pauta que permita mantener unos niveles estables a lo largo del tiempo alrededor de los 30 ng/ml y sin sobrepasar los 50 ng/ml. Se realizarán los controles necesarios para asegurar que se alcanzan los objetivos

terapéuticos. Algunos autores recomiendan monitorizar cada 3 o 4 meses estos niveles^(54,55).

La monitorización también permitirá controlar que no se alcancen niveles tóxicos.

Tabla 1. Patologías en las que se aconseja realizar cribado de déficit de vitamina D

Patología respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> · Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) · Asma · Beriliosis
Patología metabólica	<ul style="list-style-type: none"> · Raquitismo, osteoporosis, osteomalacia · Hiperparatiroidismo · Obesidad · Diabetes
Enfermedad renal o hepática	
Patología del sistema inmune	<ul style="list-style-type: none"> · Linfomas · Sarcoidosis
Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> · VIH · Tuberculosis · Histoplasmosis · Coccidiomicosis · COVID-19
Síndromes de malabsorción	<ul style="list-style-type: none"> · Fibrosis quística · Enfermedad inflamatoria intestinal · Enfermedad de Crohn · Cirugía bariátrica · Enteritis posradioterapia
Situaciones especiales	<ul style="list-style-type: none"> · Embarazo y lactancia · Ancianos institucionalizados con historia de caídas o fracturas no traumáticas · Situaciones de baja exposición solar

Elaboración propia, basada en la referencia 54.

- Vigilancia de los eventos adversos asociados a su uso. El tratamiento con vitamina D se puede asociar a diferentes eventos adversos que conviene conocer para evitar su aparición o minimizar su impacto en la salud de nuestros pacientes. En primer lugar, aquellos derivados de las posibles interacciones con otros medicamentos; en la tabla 2, están reflejados los más frecuentes.

Tabla 2. Vigilancia de los eventos adversos asociados al tratamiento con vitamina D

Fármaco	Interacción medicamentosa
Antiepilépticos, barbitúricos y otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas	Disminuyen la acción de la vitamina D ₃ , por inactivación metabólica
Diuréticos tiazídicos	Disminuyen la eliminación de calcio en orina
Glucocorticoides	Pueden reducir el efecto de la vitamina D ₃
Fármacos digitálicos	La vitamina D ₃ puede aumentar su toxicidad
Resinas intercambiadoras de iones	Disminuyen la absorción intestinal de vitamina D ₃
Tocofersolán	Aumenta la absorción intestinal de vitamina D ₃
Actinomicina y antifúngicos imidazólicos	Inhiben la hidroxilación de la 25(OH)D ₃

Extraída de la referencia 56.

Además, se tendrá especial precaución en aquellas enfermedades en las que hay mayor riesgo de hipercalcemia y se contraíndica su uso en pacientes con nefrolitiasis.

Se debe explicar al paciente cuáles son los síntomas de hipercalcemia, evento adverso poco frecuente, pero del que se han notificado casos graves. La detección precoz de hipercalcemia permitirá corregir y evitar su impacto en el paciente.

Por último, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) aconseja seleccionar la presentación adecuada y explicar muy bien al paciente la posología con el fin de asegurar la perfecta comprensión de la misma.

CONCLUSIONES

- El déficit de vitamina D es un problema de salud que en personas mayores de 65 años puede alcanzar hasta un 80 %.
- Hay estudios actualmente que demuestran la importancia de la vitamina D en la inmunidad y, por tanto, en todas las patologías en las que está implicado el sistema inmune.
- El déficit de vitamina D, según numerosos estudios, se asocia a peor evolución de las infecciones, enfermedades metabólicas y patológicas respiratorias muy prevalentes, como asma y EPOC. Gran parte de los estudios publicados que demostraron algún beneficio clínico al corregir los niveles de vitamina D incluyeron colecalciferol en el brazo de tratamiento.
- La mayoría de los estudios actuales avalan la determinación de la vitamina D en aquellos pacientes con enfermedades en las que se ha demostrado peor evolución en relación al déficit de esta vitamina.
- El uso de vitamina D es seguro siempre y cuando se indique de forma adecuada, se use la forma más correcta en cada situación y se realice el adecuado seguimiento del paciente con las monitorizaciones recomendadas para cada situación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sosa Henríquez M. Actualidad de la vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2022;14(Supl 1):S2-3. Disponible en: <https://revistadeosteoporosisy metabolismomineral.com/2022/06/15/actualidad-de-la-vitamina-d/>.
2. Guerri Fernandez RC, Díez Pérez A, Mellibovsky Saidler L, Quesada Gomez JM. Vitamin D as immunity element against infection. *Med Clin (Barc).* 2009;133(9):344-8.
3. Del Pino Montes J. Infección, inmunidad y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2022;14(Supl 1):S7-10. Disponible en: <http://revistadeosteoporosisy metabolismomineral.com/2022/06/15/infeccion-inmunidad-y-vitamina-d/>.
4. Taha R, Abureesh S, Alghamdi S, Hassan RY, Cheikh MM, Bagabir RA, et al. The Relationship Between Vitamin D and Infections Including COVID-19: Any Hopes? *Int J Gen Med.* 2021;14:3849-70.
5. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol.* 2014;5:151.
6. Gómez de Tejada Romero MJ. Acciones extraóseas de la vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Min.* 2014;6(Supl 1):11-8.
7. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):384-90.
8. Kearns MD, Álvarez JA, Seidel N, Tangpricha V. Impact of vitamin D on infectious disease. *Am J Med Sci.* 2015;349(3):245-62.
9. Grossmann RE, Zughaier SM, Kumari M, Seydaffkan S, Lyles RH, Liu S, et al. Pilot study of vitamin D supplementation in adults with cystic fibrosis pulmonary exacerbation A randomized, controlled trial. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(2):191-7.
10. Bandeira L, Lazaretti-Castro M, Binkley N. Clinical aspects of SARS-CoV-2 infection and vitamin D: COVID-19 and the endocrine system: special issue for reviews in endocrine and metabolic disorders (Felipe Casaneuva, Editor in Chief) A. Giustina and JP Bilezikian, Guest Editors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(2):287-91.
11. Kaya MO, Pamukçu E, Yakar B. The role of vitamin D deficiency on the Covid-19: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Health.* 2021;43:e2021074.
12. Hernández Hernández JL. Suplementos de vitamina D en la COVID-19. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2022;14(Supl 1):S11-6. Disponible en: <http://revistadeosteoporosisy metabolismomineral.com/2022/06/15/suplementos-de-vitamina-d-en-la-covid-19/>.
13. Jolliffe DA, Stefanidis C, Wang Z, Kermani NZ, Dimitrov V, White JH, et al. Vitamin D Metabolism

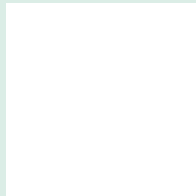
- is dysregulated in Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):371-82. [Accedido el 11 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201909-1867OC>.
14. Entrenas Costa LM. El metabolismo de la vitamina D está desregulado en asma y EPOC. Opinión del experto. 2020;016. Disponible en: <http://www.revisionesasma.com/el-metabolismo-de-la-vitamina-d-esta-desregulado-en-el-asma-y-la-epoc/>.
 15. Khan DM, Ullah A, Randhawa FA, Iqtadar S, Butt NF, Waheed K. Role of Vitamin D in reducing number of acute exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients. *Pak J Med Sci*. 2017;33(3):610-4.
 16. Calle Rubio M, Álvarez-Sala JL, Vargas Centanaro G, Navarro AMH, Hermosa JLR. Testing for Vitamin D in High-Risk COPD in Outpatient Clinics in Spain: A Cross-Sectional Analysis of the VITADEPOC Study. *J Clin Med*. 2022; 11(5):1347.
 17. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, De Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2019;74(4):337-45.
 18. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA Jr, Kerley CP, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2017;5(11):881-90.
 19. 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 Nutr*. 2017;64 Suppl 1:7-14.
 20. Gutiérrez Medina S, Gutiérrez M, Aganzo M, Iglesias P, Paniagua A, Bartolomé L, et al. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D en individuos obesos: ¿existe relación entre los niveles de vitamina D y algunos componentes del síndrome metabólico? *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(espec Cong 2):122.
 21. Castillo JM, Callejas MR, Fernández S, Galván AI, Salas F, Sicilia JF, et al. Deficiencia de vitamina D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Cantabria. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(espec Cong): 65.
 22. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, Binkley N, Boui-Ilon R, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):1201-18.
 23. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A, et al. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl*. 2019;9(1):20-31.
 24. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):341-9.
 25. Park CY, Han SN. The role of Vitamin D in adipose tissue biology: adipocyte differentiation, energy metabolism, and inflammation. *J Lipid Atheroscler*. 2021;10(2):130-44.
 26. Hajhashemy Z, Shahdadian F, Ziaei R, Saneei P. Serum vitamin D levels in relation to abdominal obesity: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *Obes Rev*. 2021;22(2):e13134.
 27. De Oliveira LF, De Azevedo LG, Da Mota SJ, De Sales LPC, Pereira-Santos M. Obesity and overweight decreases the effect of vitamin D supplementation in adults: systematic review and meta-analysis

- of randomized controlled trials. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):67-76.
28. Camacho PM, Petack SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1):1-46.
 29. 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.
 30. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(6):520-30.
 31. Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, Hai Y, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1650-8.
 32. Tecilazich F, Formenti AM, Giustina A. Role of vitamin D in diabetic retinopathy: Pathophysiological and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):715-27.
 33. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):608-16.
 34. Savastio S, Pozzi E, Tagliaferri F, Degrandi R, Cinquatti R, Rabbone I, et al. Vitamin D and Cardiovascular Risk: which Implications in Children? *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3536.
 35. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, Somerman MJ, Simpson RU. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol.* 1997;272(4 Pt 2):H1751-8.
 36. Wang G, Liu X, Bartell TR, Pearson C, Cheng TL, Wang X. Vitamin D Trajectories From Birth to Early Childhood and Elevated Systolic Blood Pressure During Childhood and Adolescence. *Hypertension.* 2019:HYPERTENSIONAHA11913120.
 37. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, et al. Vitamin D supplementation and bone turnover in advanced heart failure: the EVITA trial. *Osteoporos Int.* 2018;29(3):579-86.
 38. Cainzos-Achirica M. Vitamina D, calcio y salud cardiovascular: ¿alimentos o suplementos? ¿Cuál es la evidencia en 2021? *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33(2):70-2. [Accedido el 11 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-vitamina-d-calcio-salud-cardio-vascular-S0214916821000231>.
 39. Meligrana NE, Quera R, Figueroa C, Ibáñez P, Lubascher J, Kronberg U, et al. Environmental risk factors in the development and evolution of inflammatory bowel disease. *Rev Med Chil.* 2019;147(2):212-20.
 40. Hassanshahi M, Anderson PH, Sylvester CL, Stringer AM. Current evidence for vitamin D in intestinal function and disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2019;244(12):1040-52.
 41. Gubatan J, Moss AC. Vitamin D in inflammatory bowel disease: more than just a supplement. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(4):217-25.
 42. Garcia PM, Moore J, Kahan D, Hong MY. Effects of Vitamin D Supplementation on Inflammation, Colonic Cell Kinetics, and Microbiota in Colitis: A Review. *Molecules.* 2020;25(10):2300.

43. Ananthkrishnan AN, Khalilli H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Richter JM, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142(3):482-9.
44. Ananthkrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cai T, Cheng SC, Savova G, et al. Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(9):1921-7.
45. Jaime F, Riutort MC, Álvarez-Lobos M, Hoyos-Bachiloglou R, Camargo CA Jr, Borzutzky A. Solar radiation is inversely associated with inflammatory bowel disease admissions. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(6-7):730-7.
46. Zepeda M, Pérez J, Doepking C. Suplementación con vitamina D en enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión narrativa. *Medwave*. 2022;22(1):e002525.
47. González J, Montejo P, Montenegro-Peña M. Vitamin D and Cognitive Function: Descriptive Review of the Scientific Evidence. *Biomed J Sci Tech Res*. 2022;43(1):34151-61.
48. Sánchez Borrego R. ¿Vitamina D para la prevención o tratamiento del cáncer? *Blog Programa AAP Live-Med*. 2019.
49. Heath AK, Hodge A, Ebeling PR, Eyles DW, Kvaskoff D, Buchanan DD, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of breast, prostate, and colorectal cancers: The Melbourne Collaborative Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(5):900-8.
50. Ng K, Nimeiri HS, McCleary NJ, Abrams TA, Yurgelun MB, Cleary JM, et al. Effect of high-dose vs standard-dose Vitamin D3 supplementation on progression-free survival among patients with advanced or Metastatic Colorectal Cancer: The SUNSHINE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(14):1370-9.
51. Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, Okada S, Yoshida M, Kitajima M, et al. Effect of Vitamin D supplementation on relapse-free survival among patients with digestive tract cancers: The AMATERASU randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(14):1361-9.
52. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44.
53. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or calcifediol in the management of vitamin D deficiency. *Nutrients*. 2020;12(6):1617. [Accedido el 7 de marzo de 2022].
54. Cucalón Arenal JM, Blay Cortés MG, Zumeta Fustero J, Blay Cortés V. Actualización en el tratamiento con colecálciferol en la hipovitaminosis D desde atención primaria. *Med Gen Fam*. 2019;8(2), revisión. Disponible en: <https://mgvf.org/actualizacion-en-el-tratamiento-con-colecálciferol-en-la-hipovitaminosis-d-desde-atencion-primaria/>.
55. Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2021;13(2):84-97.
56. Aliaga Gutiérrez L, Olmo Quintana V. La vitamina D: revisión de las recomendaciones para un uso eficaz y seguro. *FMF*. 2021;1.



ACCEDE AQUÍ
AL PODCAST



Distribuido por cortesía de

 **GRUPO ITALFARMACO**

La empresa colaboradora no asume ninguna responsabilidad respecto de las opiniones, valoraciones, criterios y/o hallazgos recogidos en esta obra, ya que son de carácter personal y propios de los autores de la misma, y pueden no reflejar los de la empresa colaboradora.

Material formativo de uso exclusivo para el profesional sanitario.