



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

VITAMINA D:

El mayor déficit vitamínico en España.

**Casos prácticos que lo relacionan
con distintas patologías**

Autora: María Sevillano Segura

Tutora: Ana María Cosín Borobio

Convocatoria: 23 de Junio de 2016

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	3
<i>Palabras clave</i>	3
2. Introducción y Antecedentes	3
2.1. <u>Acciones fisiológicas de la Vitamina D</u>	4
2.2. <u>Regulación del metabolismo de la Vitamina D</u>	4
2.3. <u>Vitamina D y su relación con el Calcio</u>	6
2.4. <u>Requerimientos de Vitamina D</u>	7
2.5. <u>Fuentes de Vitamina D</u>	8
2.5.1. <u>Síntesis cutánea</u>	8
2.5.2. <u>Alimentos naturales y funcionales</u>	9
2.5.3. <u>Suplementos farmacológicos</u>	9
3. Objetivos	11
4. Metodología	11
5. Resultados y Discusión	13
5.1. <u>Casos prácticos de pacientes</u>	13
6. Conclusiones	19
7. Bibliografía	19

1. RESUMEN

En los últimos años se ha producido un notable interés por la vitamina D, no sólo por su importancia crucial a lo largo de toda la vida en el metabolismo mineral óseo, sino también por los efectos extra-óseos, cada vez mejor conocidos. Esta vitamina cumple una gran cantidad de funciones fisiológicas importantes, sobre todo en el metabolismo del calcio, fósforo, y hormonal, por lo que es necesario que se encuentre dentro de sus valores óptimos.

Recientemente, se ha constatado la existencia de valores séricos de vitamina D por debajo de lo deseable en la población española, tanto sana como enferma. Esto es debido a cambios en los hábitos en el estilo de vida del ser humano en los últimos años, y la escasez de alimentos que la contienen (o ésta se encuentra en ellos en cantidades ínfimas). Todo ello, genera un problema sanitario que debe ser tenido en cuenta para evitar futuras patologías derivadas de esta insuficiencia vitamínica.

Se ha hecho una revisión bibliográfica sobre la vitamina D en busca de solucionar este problema. Tras estudiar varios casos prácticos de pacientes mediante un estudio descriptivo retrospectivo en la Oficina de Farmacia, todos ellos con diferentes patologías derivadas del déficit de esta vitamina, se concluye que es necesaria la intervención del farmacéutico desde su papel en la Farmacia Comunitaria para concienciar a la sociedad en cuanto a correctos hábitos de vida y dietéticos, así como el control médico para solucionar y evitar esta difícil situación demográfica. Por lo tanto, sería conveniente promover políticas de salud pública y potenciar el desarrollo de suplementos vitamínicos en nuestro país.

Palabras clave: Vitamina D (25-(OH) vitamina D), déficit, patología, calcio, parathormona (PTH), suplemento farmacológico, nivel, paciente, insuficiencia, y problema.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La vitamina D es un esteroide liposoluble ([figura 4](#)) que se sintetiza en la membrana de las células de la epidermis y la dermis gracias a la absorción de los fotones procedentes de los rayos ultravioleta B (UVB) del sol de longitud de onda entre 290 y 315 nm, y en mucha menos proporción (un 10%), mediante la ingesta de alimentos que la contienen, o están suplementados con ella. Actúa a través del receptor específico de la vitamina D (VDR) que se une al ADN y regula la transcripción de diversos genes; aproximadamente, unos 900, que corresponden al 10% de genoma. Esta vitamina, se absorbe en el tracto gastrointestinal con la

fracción de los quilomicrones en presencia de sales biliares (por ser liposoluble), junto con los componentes de la dieta^(3,5,6,9,12).

2.1. Acciones fisiológicas de la Vitamina D

Una de las funciones endocrinas más importantes de la vitamina D, es la mineralización del sistema óseo donde además de un nutriente, es una verdadera hormona esencial. Otra función principal, es mantener (homeostasis) y aumentar el calcio sérico a un nivel fisiológicamente aceptable (ya que moviliza sus depósitos) para que desempeñe sus acciones metabólicas: mantiene una buena calidad del hueso y reduce la pérdida de masa ósea. Además, aumenta la absorción de fósforo en el intestino delgado, interviene en la transducción de señales y en la actividad neuromuscular, mejorando el rendimiento muscular³. Por otro lado, desempeña otras múltiples funciones a nivel de diversos órganos, cómo la inhibición de la formación de osteoclastos para la reabsorción ósea y la reducción de la producción de PTH³. Todas estas acciones, se aseguran con niveles adecuados de esta vitamina en sangre.

En el metabolismo extra-óseo⁶ (acciones no clásicas de la vitamina D)⁽¹⁻⁴⁾, se han demostrado los numerosos beneficios que tiene mantener los niveles correctos de esta vitamina, ya que desempeña diversas funciones auto-paracrinas cómo: el desarrollo neurológico, la inmunomodulación natural, la diferenciación del sistema inmune, la regulación del crecimiento celular, la apoptosis, o la angiogénesis. Por otra parte, desempeña un papel esencial en la mayoría de tejidos y células, cómo en el cerebro, vasos sanguíneos, mama, colon, próstata, y páncreas, con distintas acciones, que les confieren importantes implicaciones para la salud; así cómo la prevención de infecciones. Debido a que esta vitamina participa en una multitud de funciones fisiológicas, se ha comprobado la asociación entre el déficit de la misma con muchas enfermedades agudas y crónicas, incluyendo alteraciones en el metabolismo del calcio, algunos cánceres, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, obesidad, enfermedades inmunitarias (cómo esclerosis múltiple, psoriasis, etc.), enfermedad inflamatoria intestinal, hipertensión arterial (HTA), y enfermedades infecciosas³.

Su déficit se asocia con raquitismo (con síntomas de irritabilidad, retraso del desarrollo motor y dolor óseo), convulsiones y disnea en niños y con osteomalacia (que causa alteraciones, malaformación y deformidad en los huesos) tanto en niños cómo en adultos. (En el [esquema 1](#)) se aprecian algunas de las funciones esenciales de la vitamina D).

2.2. Regulación del metabolismo de la Vitamina D

El proceso de síntesis y metabolización de la vitamina D tanto en el esqueleto como fuera de él, se inicia con la apertura del anillo B del 7-dihidrocolesterol (derivado del colesterol) mediante una reacción fotoquímica, transformándose en provitamina D, después en previtamina D (inestable) y posteriormente en vitamina D como tal (inicialmente inerte).

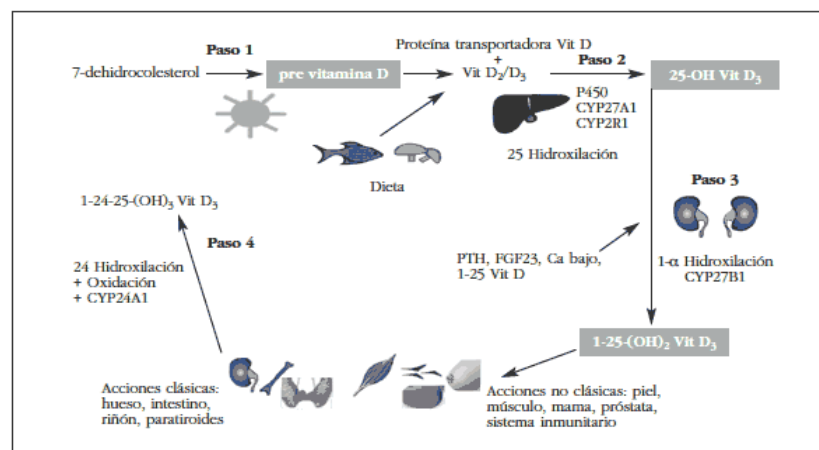
Funciones de la vitamina D	
-	Mantiene la concentración de calcio intracelular y extracelular en rango fisiológico. Para ello:
1.	Estimula la resorción ósea
2.	Induce el paso de <i>stem cell</i> a osteoclastos maduros
3.	Aumenta la absorción intestinal de calcio
4.	Aumenta la síntesis de proteína transportadora de calcio intestinal
5.	Aumenta la absorción intestinal de fósforo
6.	Aumenta la reabsorción renal de calcio y fósforo
-	Actúa como agente antiproliferativo en cultivos de células tumorales:
1.	Induce su diferenciación
2.	Aumenta la apoptosis de líneas cancerosas
-	Actúa sobre el sistema inmune:
1.	Induce la diferenciación de monocitos a macrófagos
2.	Aumenta la tasa de fagocitosis
3.	Aumenta la producción de enzimas lisosomales
4.	Disminuye la producción de interleucina (IL) 2
5.	Aumenta la IL 10
-	Inhibe la proliferación y diferenciación de queratinocitos de la piel
-	Reduce la actividad de la renina plasmática y los niveles de angiotensina II

Posteriormente, se libera al espacio extracelular y penetra en el lecho vascular de la dermis para acumularse así en el tejido adiposo, siendo el organismo quien regula su transformación en función del déficit y teniendo una semivida de dos meses.

Esquema 1. Funciones de la vitamina D

A continuación, se requieren dos hidroxilaciones sucesivas para ser biológicamente activa (figura 2). La primera de ellas se realiza en el hígado (en la posición 25 de la molécula), mediante la enzima 25-hidroxilasa (25-(OH)asa; CYP27A1), sobre la vitamina D₂ (ergocalciferol) o la D₃ (colecalfiferol), donde llega unida a la proteína fijadora de la vitamina D (DBP) que da lugar a la 25-(OH) vitamina D (calcifediol o calcidiol), principal forma circulante de esta vitamina en sangre.

Figura 1. Esquema de los diferentes pasos en la síntesis y metabolización de la vitamina D. Paso 1: Conversión gracias a los rayos ultravioletas del sol del 7-dehidrocolesterol a colecalfiferol. Paso 2: Primera hidroxilación en el átomo de C situado en la posición 25 en el hígado. CYP27A1 es probablemente el enzima más importante en esta primera hidroxilación. Paso 3: Segunda hidroxilación en el riñón gracias al enzima 1 α hidroxilasa controlado por el CYP27B1. Este paso está regulado por diversos factores como PTH, FGF23, PTH y la propia 1,25(OH)₂ vitamina D. Paso 4: Inactivación de la vitamina D mediante la 24 hidroxilasa (CYP24A1) que la convierte en metabólicamente inactiva [1,24,25(OH)₃ vitamina D o ácido calcitroico]



La segunda hidroxilación, que se realiza en la posición 1 de la molécula, se produce en el riñón, al que llega mediante la proteína transportadora de vitamina D (aunque existen otros tejidos donde también se puede producir, como la mama, el colon, la próstata, etc.);

Figura 2. Metabolismo de la vitamina D

donde en el túbulo renal proximal, el complejo (25-(OH)D₃)-DBP, se une a la megalina (proteína que lo introduce), y allí la 25-(OH)D₃ es liberada. Sucesivamente, en la mitocondria,

por acción de la 25-(OH) vitamina D-1 α hidroxilasa (1- α (OH)asa; CYP27B1), la 25-(OH) D₃, se convierte en la forma biológicamente activa, la 1,25-(OH)₂ vitamina D o calcitriol (mediante la enzima 1-q(OH)asa), que está regulada por calcio, fosfato y PTH)³.

2.3. Vitamina D y su relación con el Calcio

De cualquier forma, de todas sus acciones, la mejor, la más importante y mejor estudiada, se relaciona con la salud ósea. Los depósitos adecuados de vitamina D mantienen el metabolismo calcio-fósforo dentro de la normalidad. Sus niveles van a ser responsables de que el calcio entre en los huesos (que es su depósito natural), o salga de ellos por haber poco calcio en sangre (hipocalcemia). La respuesta será entonces sacar el calcio de los huesos, ya que los niveles de calcio sérico deben de estar absolutamente controlados; por lo que es necesario mantenerlos dentro de la normalidad.

Debido a todo esto, la absorción de calcio depende en gran medida de la vitamina D, ya que el 90% del calcio se absorbe a nivel intestinal gracias a ella, lo que explica que bajos niveles de esta vitamina, hacen que se absorba deficientemente el calcio que tomamos en la dieta y que deficiencias en sangre de éste, pongan en marcha todo el dispositivo hormonal, donde la vitamina D tiene un importante papel, junto a la PTH, para sacar calcio de su depósito natural (el hueso), y evitar su eliminación a través de la vía renal, aumentando la reabsorción del mismo.

De la misma forma, un incremento de calcio en sangre pondrá en marcha el mecanismo contrario, también con regulación hormonal, aumentando que el calcio se deposite en los huesos y favoreciendo su eliminación a través del sistema renal. Si existe deficiencia de vitamina D, hay un aumento compensatorio de PTH que estimula la 1-(OH)asa renal. También, inhibe la excreción de fosfato al favorecer la reabsorción tubular.

En el intestino, la 1,25-(OH)₂ D actúa sobre los receptores de membrana, y se liga a su receptor nuclear, el receptor de la vitamina D, formando la estructura 1,25-(OH)₂ D-VDR, que en el núcleo forma un heterodímero con el receptor del ácido retinoico (RXR), formando el complejo 1,25-(OH)₂ D-VDR-RXR, que se une a elementos de respuesta de la vitamina D (VDRE) de diversos genes, entre ellos el del canal epitelial del calcio, que facilita la entrada del mismo a la célula y también de la proteína ligadora de calcio (CaBP, calbindina 9K), que facilita la translocación a los capilares¹⁷.

Además, la contribución de la vitamina D es fundamental para la absorción intestinal de calcio por vía transcelular saturable, sobre todo cuando el aporte de calcio es mediante alimentos o compuestos poco ionizables. El calcio y el fósforo, son imprescindibles para que

se produzca una mineralización correcta. Cuando se produce deficiencia en vitamina D, disminuye un 15% la absorción de calcio y hasta un 60% la de fósforo¹⁶.

En el primer año de vida este mecanismo es de máxima importancia, ya que el crecimiento, y la formación de los huesos, se pueden ver seriamente afectados si la cantidad de vitamina D resulta ser insuficiente¹³. También, es de especial consideración, el mantenimiento de los niveles óptimos de dicha vitamina antes y durante el embarazo, para asegurar el correcto desarrollo fetal³².

2.4. Requerimientos de Vitamina D

Está ampliamente reconocido que existe una deficiencia de vitamina D en la población en general, sobre todo en aquellas poblaciones con mayor riesgo de tener déficit como niños, adolescentes y ancianos (sobre todo, con caídas y fracturas previas ya que la piel tiene menos capacidad para transformar la vitamina D en sus formas activas o por una menor exposición al sol), mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, población adulta a partir de 60 años (ya que la edad va mermando la capacidad de síntesis, y estas personas de mayor edad presentan menor cantidad de 7-dihidrocolesterol en su piel³), mujeres postmenopáusicas, personas con exposición solar limitada (como pacientes institucionalizados y hospitalizados o debido al uso de prendas protectoras por razones culturales, sociales, religiosas o de cualquier otro tipo), piel oscura, o raza negra (ya que la melanina absorbe los fotones solares), personas con problemas de absorción o medicación concomitante que pueda causar hipovitaminosis D (como corticoides, anticonvulsivos, etc.), el empleo de xenobióticos y fármacos que activan los receptores de Pregnano (PXR), y otros que aumenten el catabolismo de la vitamina D y disminuyan su concentración en sangre, obesidad (puesto que la grasa corporal secuestra a esta vitamina, entre otras razones, y las necesidades de la misma en estas personas serán mayores), hiperparatiroidismo, síndrome de malabsorción, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, enfermedad de Crohn, cirugía bariátrica, enfermedad renal crónica, osteoporosis o riesgo de tenerla, y en general cualquier persona que por diferentes razones, la síntesis de la vitamina D por la piel este mermada³.

En concreto en España, según la FAO (Fundación de Agricultura y Alimentación de las Naciones Unidas), existe un problema real ya que no es un mito que éste, es el mayor déficit vitamínico en la actualidad en nuestro país. Esto es una realidad de importante repercusión sobre la salud ósea y del organismo en conjunto, ya que constituye una pandemia que afecta a más del 50% de la población (como niños, jóvenes, adultos, mujeres postmenopáusicas

osteoporóticas o no, personas mayores (con el 100% de prevalencia de fracturas óseas), etc.^(9,10)

Gran parte de este déficit, se debe a la mala praxis de algunos miembros de la población, ya que un gran porcentaje de ésta no está expuesta suficientemente a la luz ultravioleta cuando más incide el sol, por lo que la vitamina D no puede ser sintetizada correctamente. Esto se ha debido sobretodo, a las campañas de salud pública, que aconsejan evitar la exposición solar por el riesgo de cáncer de piel asociado a la misma. Además, esta insuficiencia se debe a la poca actividad física al aire libre (y siempre con ropa) en estos grupos de población, a la presencia de protectores solares en la piel, ya que actúan como filtros para la síntesis de la vitamina, disminuyéndola, por lo que ésta no se absorbe plenamente.

En general, se considerará deficiencia de vitamina D a valores inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/l), insuficiencia entre 21-29 ng/ml (52,5-72,5 nmol/l) y suficiencia a valores superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l), ya que a nivel óseo, los niveles entre 24 ng/ml y 32 ng/ml parecen ser los más adecuados para reducir el riesgo de fracturas e incluso de caídas^(3,5,6); siendo el rango entre 40-60 ng/ml el preferido, y se asume intoxicación por esta vitamina, a valores superiores a 150-200 ng/ml, ([tabla 1](#))³.

Tabla 1. Niveles de 25(OH) vitamina D y significación clínica

25(OH) vitamina D (ng/ml)	25(OH) vitamina D (nmol/l)	Diagnóstico
<20	<50	Deficiencia de vitamina D
20-30	50-75	Insuficiencia de vitamina D
>30	>75	Niveles suficientes de vitamina D

La sobredosis por vitamina D se manifiesta mediante la disminución de la fosfatúria y proteinuria, la hipercalcemia (cantidad de calcio en sangre por encima de 10,5 mg/dl)⁴, hiperfosfatemia e hipercalciuria,

[Tabla 1. Niveles séricos de vitamina D; \(1ng/ml equivale a 2,5nmol/l\)](#)

cuyos síntomas son: náuseas, vómitos, sed, y estreñimiento. Estos niveles excesivos pueden ser razonablemente peligrosos, por posibles aumentos sobre la mortalidad cardiovascular.

(Valores de referencia del calcio: 8,5-10,2 mg/dl)

2.5. Fuentes de Vitamina D

Desde un punto de vista teórico, se pueden considerar varias fuentes principales de vitamina D: síntesis cutánea, alimentos naturales, alimentos funcionales y suplementos farmacológicos.

2.5.1. Síntesis cutánea

La producción de vitamina D a través del sol depende del ángulo solar incidente, la estación del año y la latitud. En latitudes superiores a los 37° Norte/Sur (cómo ocurre en la

mayor parte de España), durante los meses de invierno, el número de fotones que alcanza la superficie terrestre es menor que en el resto del año, por lo que la síntesis de la vitamina en la piel es prácticamente nula. Por lo tanto, se recomienda que las personas de raza blanca expongan unos 15-20 minutos al día, la cara, los brazos, y las piernas (que son las zonas por donde mejor se absorbe la vitamina D), a la luz del sol directamente sin protector solar³.

2.5.2. Alimentos naturales y funcionales

El aporte dietético como fuente exógena, también contribuye a conseguir los niveles óptimos de vitamina D. Estos requerimientos son difíciles de alcanzar sólo con la ingesta dietética ya que el número de alimentos que contienen de manera natural una cantidad importante de esta vitamina es limitado e insuficiente debido a su alto contenido en colesterol. Entre los alimentos con mayor cantidad de vitamina D se encuentran (*figura 2*): la yema de huevo, la mantequilla, el hígado, algunas vísceras, los ácidos grasos del pescado azul como el salmón y el atún (ya que son los más consumidos), algunos aceites de pescado, la grasa de mamíferos marinos, etc.)^(3,7). A consecuencia de ello, se precisarían consumir grandes cantidades de estos alimentos, lo que determinó que algunos de ellos se enriquecieran por la industria alimentaria de algunas marcas comerciales con diferentes cantidades de vitamina D. Algunos de ellos son: algunas bebidas como la leche (desnatada y semidesnatada), los refrescos, la cerveza, los zumos, el pan, la margarina, los cereales, e incluso las harinas. También existen alimentos funcionales (con nutrientes esenciales añadidos, para prevenir o corregir una deficiencia de nutrientes en la población). En España esto apenas ocurre, debido al mito del sol. Esta es otra de las razones por las que en nuestro país existe un mayor déficit de vitamina D (con respecto a países del Norte de Europa con menor cantidad de sol), siendo España un país con muchas horas de sol.

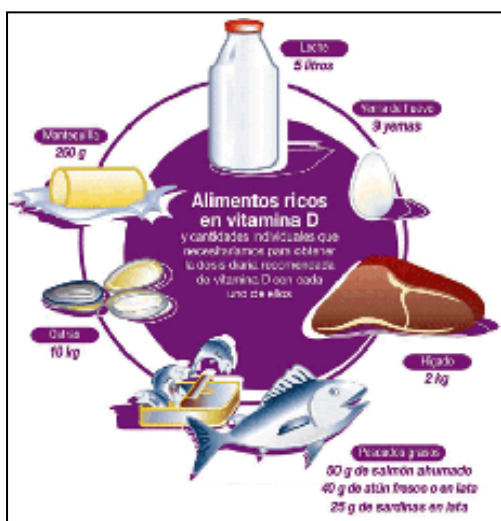


Figura 2. Alimentos ricos en vitamina D

2.5.3. Suplementos farmacológicos

El Instituto de Medicina de los EE.UU. (IOM), las sociedades de Endocrinología y la *Task Force*, coinciden en que existe controversia en el aporte diario recomendado de vitamina D^(1,3). Si no se alcanzan los niveles óptimos, se está de acuerdo en la necesidad de realizar la administración de aportes suplementarios de vitamina D, calcio, o en asociación con otras vitaminas y minerales para

alcanzarlos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾; de este modo se disminuiría el riesgo de déficit vitamínico. Por lo tanto, los niveles de vitamina D deben ser adecuados para que se puedan cumplir sus funciones de forma correcta³ y así mantener la salud ósea.

La IOF (*International Osteoporosis Foundation*) recomienda que para alcanzar niveles superiores a 30 ng/ml de 25-(OH) vitamina D, se necesitan suplementaciones entre 20-25 µg al día. Además, se establece que hay una correlación entre la cantidad de vitamina suplementada y el nivel sérico de 25-(OH) vitamina D que se alcanza, que sería de aproximadamente de 2,5 nmol/L (rango: 1,75-2,75 nmol/l) por cada 100 UI (2,5 µg) de vitamina adicionales². Parece claro, que para la mayoría de los individuos se necesitarían requerimientos de vitamina D entre 800 y 1.000 UI al día, y que una suplementación en el rango superior de ese intervalo (1.000 UI al día), aumentaría la probabilidad de que los pacientes consiguieran niveles séricos de 25-(OH) vitamina D superiores a 30 ng/ml. La *Endocrine Society*, y la IOF consideran que la suplementación con vitamina D podría alcanzar las 2.000 UI/día en pacientes con mayor riesgo de tener déficit de ésta². De este modo, llegarían a los niveles séricos óptimos y evitarían la osteoporosis^(6,14). A nivel óseo en general, dosis superiores a 800 UI serían las adecuadas para disminuir fracturas vertebrales y de cadera en pacientes mayores de 65 años³.

Existen diversos suplementos farmacológicos de vitamina D en el mercado, para la prevención y el tratamiento de la insuficiencia y la deficiencia de la misma ([figura 3](#)) y cómo adyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D o en riesgo de tenerla¹⁹. Se estiman en nuestro país 3 millones de personas osteoporóticas, contabilizándose 740.000 fracturas anuales¹⁵.

Para evitar el déficit de esta vitamina según guías clínicas nacionales e internacionales, cómo la SEIOMM (Sociedad Española de Investigación ósea y del Metabolismo Mineral) y la IOF, la molécula de elección para la suplementación es la vitamina D₃ (más fisiológica para el ser humano, ya que es una molécula obtenida a través del sol o de la alimentación, que se acumula en el tejido adiposo, y el organismo regula su transformación)^(1,3,5); frente a la vitamina D₂, obtenida por la irradiación ultravioleta del ergosterol contenido en levaduras (hongos).

La ES (Sociedad Encocrina) comenta que las medidas de los niveles en plasma de 25-(OH) vitamina D, son útiles para evaluar de forma precisa en un primer test diagnóstico a pacientes con riesgo de deficiencia. Esto es debido a que sus niveles sanguíneos son los utilizados para valorar el estado de déficit, normalidad o intoxicación cómo metabolito biomarcador de la

cantidad de vitamina D en el organismo, ya que tiene una vida media en plasma de dos a tres semanas. El tratamiento tanto con vitamina D₃ ó D₂ se recomienda para pacientes deficitarios, aunque se prefiere la D₃.

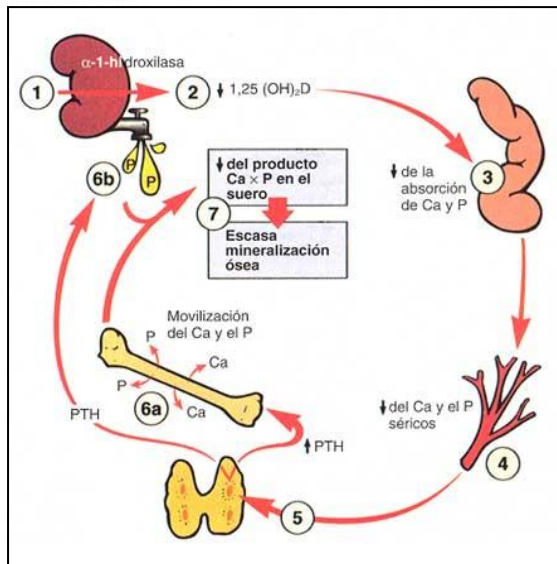


Figura 3. Déficit de vitamina D

Cada 100UI (2,5 μ g) de vitamina D añadida, aumentarán los niveles de 25-(OH) vitamina D alrededor de 1 ng/ml (rango de 0,7-1,1 ng/ml)⁶. En individuos con alto riesgo de deficiencia, los niveles de 25(OH) vitamina D deberían ser reevaluados tras 3 meses de suplementación para confirmar que el objetivo se ha alcanzado⁶. Por el momento, no hay suficiente evidencia para recomendar una revisión individual⁷. Por todo ello, las evidencias y los consensos, las guías de Sociedades Científicas y la opinión de los

expertos demuestran la gran importancia de la vitamina D.

3. OBJETIVOS

Los objetivos del Trabajo de Fin de Grado son:

- Elaborar una revisión bibliográfica sobre la Vitamina D con el fin de conocer el mecanismo de síntesis de la misma, su utilidad, sus niveles óptimos, y las dosis de suplementación idóneas para tener el mejor balance eficacia/seguridad.
- Evaluar la situación actual e impacto en la sociedad española de esta vitamina, debido a su gran déficit.
- Promover el abordaje del farmacéutico en las distintas patologías derivadas de dicho déficit (o viceversa) desde la Farmacia Comunitaria para intentar solucionar esta situación problemática, tomando las medidas necesarias para ello.

4. METODOLOGÍA

Para elaborar la memoria del Trabajo de Fin de Grado, se realiza una revisión bibliográfica sobre la vitamina D (según los objetivos marcados) en la cual se busca información acerca de ésta, así como su metodología de síntesis en humanos y sus necesidades adecuadas sin las cuales aparecen patologías asociadas.

A continuación, se lleva a cabo un estudio retrospectivo descriptivo en diferentes pacientes con deficiencias en vitamina D para relacionar estos déficits con las patologías consecuentes. De este modo, se determina la estrategia de búsqueda.

Para todo ello, se hace una búsqueda efectiva en diferentes bases de datos contrastadas de utilidad para alcanzar los objetivos establecidos. Las bases de datos consultadas fueron: AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), PubMed, CIMA (Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS), guías clínicas nacionales e internacionales de la sociedad de osteoporosis del Reino Unido, de la sociedad endocrina, y de la enfermedad renal y desorden óseo; manuales de productos y fichas técnicas de varios medicamentos, e IOF (Fundación Internacional de Osteoporosis). Además, se han incluido datos de la página web Natural Estándar Monograph, varios artículos como el de una revisión bibliográfica del Hospital 12 de Octubre de Madrid, estudios como el INCICAD y de cohortes de población, datos de la conferencia de hipovitaminosis D y obesidad mórbida, algunas revistas como la de salud, nutrición y bienestar, la revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, de Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica, la revista internacional de endocrinología y de ciencias de la salud; foros como el del manejo de la osteoporosis, libros como el de Flórez J. de Farmacología Humana y medicina interna; todos ellos, con el mejor nivel de evidencias disponibles para cada propósito planteado. Posteriormente, con todas las referencias obtenidas en las búsquedas, se procedió a redactar un borrador del texto de esta memoria para conseguir los objetivos previamente fijados y confeccionar las recomendaciones oportunas teniendo en cuenta las repercusiones sociales y sanitarias que éste problema acarrea.

Por último, se evalúan los datos clínicos de interés de varios pacientes anónimos de la Oficina de Farmacia Peña Rodríguez C.B., que cumplieran el criterio de inclusión en el estudio, que fue la insuficiencia o deficiencia de vitamina D.

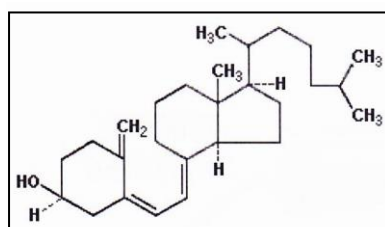


Figura 4. Estructura de la vitamina D₃

Se analizó caso por caso el estado de salud, el resumen de las historias clínicas, los resultados de analíticas y diferentes pruebas diagnósticas para contrastar toda la información obtenida y poder relacionarla

con las distintas patologías que causan este déficit vitamínico (o viceversa). Así, se pudo establecer la causa de la escasez vitamínica, de tal forma que se pueda aconsejar a los pacientes y a la población en general, desde el papel del farmacéutico.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Casos prácticos de pacientes

En este apartado, se presentan los casos de los diferentes pacientes incluidos en el estudio, con valores de insuficiencia o deficiencia de vitamina D. Éstos, se entrevistaron en la Oficina de Farmacia y a través de los datos de sus historias clínicas, distintas pruebas diagnósticas y un resumen de su estado de salud general, se determinaron las causas por las cuales padecen las distintas patologías derivadas de este déficit vitamínico (o viceversa):

- Mujer de 61 años de edad que presentaba una insuficiencia renal crónica. La paciente poseía niveles deficientes de vitamina D en Agosto del año 2014 (10,20 ng/ml). Se estuvo suplementando farmacológicamente con la vitamina cada dos meses y en Diciembre del año 2015, presentó niveles óptimos de ésta (35,10 ng/ml). Tras interrumpir el tratamiento con el suplemento farmacológico de la vitamina, le disminuyeron de nuevo los valores séricos hasta insuficiencia (11 ng/ml). El calcio se presentaba en niveles correctos a finales del año 2015 (99,4 mg/l). En la actualidad, continúa con controles médicos ya que se le formaron cálculos (piedras) en el riñón debido a que no fija el calcio en los huesos. Debido a ello, presentaba un valor de calcio elevado en sangre circulante (hipercalcemia). Actualmente, los niveles de vitamina D son óptimos (56 ng/ml), así como los de calcio (95,9 mg/l). La causa de su patología es debido a que los mecanismos más importantes para la disminución gradual de los niveles de 1,25-(OH)₂ vitamina D en la enfermedad renal crónica, están dados por la disminución gradual de la tasa de filtración glomerular, la cual limita la disponibilidad de 25-(OH) vitamina D a la 1- α -(OH)asa del túbulo renal para generar 1,25-(OH) vitamina D. Normalmente, la 25-(OH) vitamina D es ligada a una proteína en circulación. Este complejo es filtrado a nivel glomerular, para luego ser captado por el receptor de la proteína megalina a nivel del túbulo proximal, por lo que una disminución de la filtración glomerular representa el factor limitante de la disponibilidad de la 25-(OH) vitamina D a la enzima 1- α -(OH)asa. Este proceso puede ser empeorado por una deficiencia de los niveles de 25-(OH) vitamina D (hipovitaminosis D). Recientemente, se ha demostrado que el factor fibroblástico de crecimiento 23 (FGF-23), se encuentra elevado en la enfermedad renal crónica, y que sus niveles se incrementan paralelamente a la disminución progresiva de la función renal. El FGF-23, puede suprimir directamente los niveles de la enzima 1- α -(OH)asa a nivel tubular, que se convierte en un factor adicional para la disminución gradual de 1,25-(OH)₂ vitamina D. Igualmente, la retención de fósforo y de fragmentos de PTH son factores adicionales para la supresión de

la enzima 1- α -(OH)asa. Estudios recientes han demostrado que la gran mayoría de pacientes con enfermedad renal crónica adolecen de hipovitaminosis D, con niveles de 25-(OH) vitamina D por debajo de 30 ng/ml, niveles considerados límite de la normalidad cómo se ha comentado con anterioridad. Estos niveles bajos de 25-(OH) vitamina D (forma circulante), además de poder agravar la deficiencia de 1,25-(OH)₂ vitamina D (forma activa), pueden comprometer la función de otros órganos y sistemas²⁰.

- Mujer de 23 años de edad que presenta anticuerpos antinucleasa IFA positivos en Marzo del año 2015. Los niveles de calcio se encontraban dentro de los valores óptimos (95,5 mg/l). La vitamina D se presentaba en niveles de deficiencia (12 ng/ml). Los anticuerpos antitiroglobulina fueron elevados (18,3 UI/ml; valores de referencia: < 6 UI/ml). Parece que el problema de esta paciente es debido al papel que tiene esta vitamina en manejar la función del sistema inmune ya que su deficiencia está relacionada con enfermedades autoinmunes. Las investigaciones empiezan a mostrar que la conexión entre una deficiencia de vitamina D y enfermedades autoinmunes también se extiende hasta la glándula tiroides. Un estudio también mostró que las personas con niveles más bajos de esta vitamina, tenían niveles más altos de anticuerpos antitiroideos (son células del sistema inmunitario responsables de atacar a la glándula tiroides, cómo es el caso de esta paciente). También es posible, que una deficiencia de vitamina D aumente el riesgo de padecer cáncer de tiroides según los científicos de la McGill University. Lo cierto es que, a pesar de que una deficiencia en la vitamina D se está relacionado con problemas en la glándula tiroides, el mecanismo todavía no está del todo claro ¿puede ser que una deficiencia sea la causa de este trastorno, o que el trastorno esté causando la deficiencia?²¹
- Mujer de 63 años de edad que padecía de hipotiroidismo, fue operada en el año 2010 de la glándula tiroides a causa de nódulos (tumores) en la misma. En el año 2015 sus niveles de vitamina D fueron insuficientes (23 ng/ml), pero actualmente presenta niveles óptimos de la vitamina (50 ng/ml) debido a que ha estado tomando suplemento farmacológico de ésta cada 15 días. El caso de esta paciente puede explicarse de la siguiente forma: la vitamina D está relacionada con el metabolismo hormonal tiroideo, en concreto con la PTH. Por ello, parece haber una correlación entre la vitamina D y el hipotiroidismo (ya que el hipotiroidismo tiene efectos secundarios que afectan en deficiencias de esta vitamina); pero la naturaleza de esa relación no es clara. Dos estudios publicados en PubMed, uno comparando los efectos de la deficiencia de vitamina D sobre enfermedades autoinmunes de la glándula tiroides, y otro sobre los niveles esta vitamina en individuos con nódulos en

la misma, encontraron bajos niveles de la vitamina en individuos con función tiroidea disminuida. Sin embargo, no está claro si esta disminución en la función de la glándula tiroides causó la deficiencia vitamínica, si es al revés o si existe un tercer factor no conocido que contribuya a ambas condiciones²².

- Mujer de 29 años de edad que presenta déficit de IGF1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1 o somatomedina C), hiperparatiroidismo primario, y adenoma paratiroideo inferior izquierdo. En Febrero del año 2015 los niveles de PTH eran elevados (270 pg/ml; valores de referencia: 10 a 55 pg/ml), hormona que controla los niveles de calcio, fósforo y vitamina D en sangre; y los niveles séricos de calcio fueron deficitarios (11,6 mg/l). En Julio del año 2015 los valores de vitamina D fueron insuficientes (16 ng/ml). Posteriormente, presentó una hipercalcemia debido al tumor (368 mg/l). Tras permanecer con tratamiento farmacológico con ácido zolendrónico [es un fármaco reductor de los niveles de calcio en sangre en pacientes adultos en que el calcio es demasiado alto debido a la presencia de un tumor. Los tumores pueden acelerar el remodelamiento óseo normal de manera que la liberación de calcio desde el hueso esté aumentada. Esta condición se conoce cómo hipercalcemia inducida por tumor (HIT)], mejora la hipercalcemia hasta valores séricos normales³⁰. Unos días después, presentó una hipocalcemia severa (13,5 mg/l) con numerosos vómitos, ya que su organismo intentaba expulsar el calcio en exceso perdiendo electrolitos. En Agosto del año 2015 presentó niveles normales de vitamina D (33 ng/ml), pero el calcio continuaba en niveles deficitarios (7,3 mg/l). Comienza entonces un tratamiento farmacológico suplementario de calcio con vitamina D. En Octubre del año 2015, tras una cirugía de la glándula tiroides (debida al adenoma paratiroideo inferior izquierdo con déficit de vitamina D), y tras ser tratada con suplemento farmacológico de vitamina D cada 15 días, presentó valores óptimos de vitamina (106 ng/ml). Se la diagnosticó entonces hipocalcemia por hambre ósea que es una entidad clínica que se caracteriza por la aparición de hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia secundaria a un aumento de su captación a nivel óseo. Es una enfermedad que actúa generando un desbalance entre la producción y la resorción (destrucción del hueso), a favor de ésta última. La forma clásica acontece tras la realización de una paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo (HPT), siendo su clínica la relacionada fundamentalmente con la caída de los niveles plasmáticos de calcio. En Abril del año 2016 presentaba niveles óptimos de calcio (90 mg/l) y vitamina D (48ng/ml).

El hiperparatiroidismo primario (HP) es una enfermedad que se caracteriza por la producción autónoma de PTH, en la cual existe hipercalcemia o calcio sérico normal-alto, con valores séricos de PTH elevados o inapropiadamente «normales». La causa más frecuente es el adenoma paratiroideo. En aquellos casos en los que la calciuria esté disminuida, se deberán repleccionar los niveles de vitamina D y se medirán, posteriormente, las cifras de calcio sérico y de PTH. Si estos valores se normalizan, el cuadro es compatible con HS (hiperparatiroidismo secundario) a hipovitaminosis D. En cambio, si persisten elevados, el cuadro orientará a un HP con déficit de vitamina D. Las necesidades de vitamina D se sitúan en torno a 800-1.000 U/día (cómo se ha visto anteriormente). Alrededor de un 90% de pacientes con HP tienen niveles de vitamina D insuficientes⁽²³⁻²⁴⁾. La síntesis de 1,25-(OH) vitamina D, se estimula por la PTH, la hipocalcemia e hipofosfatemia. Además, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) aumentan la producción renal del metabolito activo. La hipocalcemia aumenta la producción de 1,25-(OH) vitamina D, inducida por PTH, para mantener los niveles de calcio plasmático dentro de la normalidad. Por el contrario, la hipercalcemia reduce la síntesis de la vitamina D, que es todo lo que le ocurría a esta paciente.

- Mujer menopáusica de 53 años de edad que presentaba déficit de vitamina D tras el tratamiento de un carcinoma tiroideo y cirugía del mismo con extirpación de la mitad de la glándula. Debe suplementarse farmacológicamente con vitamina D cada 15 días para alcanzar los valores séricos óptimos. Las causas de la deficiencia de la vitamina son las mismas que para los dos casos anteriores, debido a un tumor tiroideo.
- Mujer de 48 años de edad que presenta vitíligo (enfermedad degenerativa cutánea que provoca la degeneración por placas limitadas de la pigmentación de la piel y se caracteriza por la aparición de manchas o puntos blancos en piel); y déficit de vitamina D (21 ng/ml). Hace poco se estableció una relación entre el déficit de vitamina D y las alteraciones autoinmunes, postulándose que el déficit de esta vitamina actúa cómo un disparador de la autoinmunidad (cómo se ha comentado con anterioridad). Se ha detectado un déficit importante de esta vitamina en pacientes con vitíligo, el cual se hace más evidente en pacientes con vitíligo y enfermedades autoinmunes asociadas. La vitamina D tópica limita la pérdida de melanocitos y controla la inflamación local, confiriendo protección oxidativa y retrasando la muerte celular programada. Los análogos de vitamina D [cómo el DHT (dihidrotaquisterol), el calcitriol o el ergocalciferol]³¹, a través de sus receptores nucleares, restablecen la integridad de los melanocitos, controlan su activación, proliferación y

migración, y modulan la activación de las células T asociada con la pérdida de melanocitos²⁵. Esto sería una solución para la patología de esta paciente.

- Mujer de 51 años de edad operada de bay-pass gástrico y con deficiencia de vitamina D debido al mismo (5 ng/ml). Perdió 66 kilos tras la cirugía, (antes de la misma era obesa). Anteriormente, también tenía niveles insuficientes de vitamina D (27 ng/ml), pero se le agravaron después de la cirugía. Esto es debido a que las personas obesas tienen niveles insuficientes de vitamina D como se ha comentado previamente. Además, la deficiencia de esta vitamina es una de las alteraciones más frecuentemente relacionada con las cirugías malabsortivas de la obesidad mórbida. Como ya se ha visto anteriormente, la absorción de la vitamina D, aunque lo hace de forma pasiva, es dependiente en parte de las sales biliares, y ésta vitamina está íntimamente relacionada con el metabolismo del calcio, el cual facilita su absorción. La insuficiencia de ésta en el adulto, condiciona una importante morbilidad. La explicación para el mayor riesgo de la deficiencia vitamínica en la obesidad es desconocida, pero existen varios mecanismos patofisiológicos que se han relacionado con este déficit, incluyendo el control negativo de la regeneración en la síntesis hepática de la 25-(OH) vitamina D, la disminución de la exposición ultravioleta solar, y la biodisponibilidad disminuida de la vitamina en la captación realizada por el tejido adiposo. Por otra parte, en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica con técnicas que condicionan malabsorción, tales como el by-pass gástrico, la deficiencia de ella también se ha relacionado con esta malabsorción. Sin embargo, los datos disponibles sobre esta vitamina en el individuo con obesidad mórbida son escasos y poco clarificantes. A ello contribuye, los escasos estudios en los pacientes sin cirugía previa y la hipovitaminosis D, ya que casi siempre se ha relacionado con la cirugía bariátrica, sin considerar que esta hipovitaminosis ya pueda preceder a la cirugía, como era el caso de esta paciente²⁶.
- Mujer de 46 años de edad que tras dos trasplantes hepáticos presenta insuficiencia de vitamina D (7 ng/ml) además de osteoporosis debido a la doble cirugía. Esto se debe a que la osteoporosis postrasplante causa una importante morbilidad en la creciente población de supervivientes del trasplante hepático. Los fármacos inmunosupresores habitualmente empleados son uno de los principales responsables de la osteoporosis postrasplante ya que a través de un efecto nefrotóxico, reducen la síntesis de 1,25-(OH)₂ vitamina D²⁸. La vitamina D y sus análogos sintéticos podrían ser útiles en el período postrasplante, ya que a sus efectos protectores a nivel óseo se añade su papel inmunomodulador, en particular de la inmunidad mediada por las células T, lo que podría permitir no sólo disminuir la

dosis de inmunosupresores, sino también colaborar en la prevención de la aparición de rechazo crónico²⁹.

- Varón de 15 años de edad que presentaba hipercolesterolemia en tratamiento con ezetimiba (fármaco utilizado para disminuir los niveles de colesterol en sangre) e insuficiencia de vitamina D (8 ng/ml) debido a que al disminuir el colesterol por el efecto del fármaco, hay menos vitamina D circulante ya que el colesterol es el ingrediente básico de esta vitamina, y podría explicar este vínculo entre una tasa baja de colesterol y vitamina D. El paciente necesita tomar suplemento farmacológico de la vitamina cada 15 días para obtener valores séricos normales de la misma²⁸.
- Varón de 75 años de edad que presentaba insuficiencia severa de vitamina D (13 ng/ml), pese a que tomaba el sol y paseaba de forma habitual, además de hipotiroidismo. Necesitó aporte farmacológico suplementario de vitamina D cada 15 días durante los meses de invierno para adquirir valores normales de dicha vitamina. Este déficit se explica debido a la edad del paciente, ya que sintetiza menos cantidad de vitamina D en su organismo (a partir de los 60 años de edad), cómo se ha comentado con anterioridad. El déficit podría proceder también del hipotiroidismo, ya que es una de las causas de niveles séricos bajos de esta vitamina, como se ha visto previamente.
- Varios pacientes en tratamiento farmacológico de osteoporosis con aporte suplementario de vitamina D y calcio. Fueron varones y mujeres de edad avanzada con roturas de cadera (el 90%), ya que presentaban fragilidad ósea debido a la postmenopausia, la edad y todo lo comentado referente a la osteoporosis en páginas anteriores.

La osteoporosis es una enfermedad ósea que se caracteriza por una disminución de la densidad del tejido óseo y tiene cómo consecuencia una fragilidad exagerada de los huesos. Una de las causas que la pueden desencadenar son los niveles bajos de vitamina D (63% de los casos)^(6,8,11,14) que cómo consecuencia hacen que no se absorba el calcio, dando lugar a esta patología. Por lo tanto, deberá suplementarse con tratamiento farmacológico antiresortivo (medicamento contra la pérdida ósea) de calcio y vitamina D^{1,5}. Un estatus óptimo de esta vitamina durante el tratamiento de la osteoporosis es necesario para maximizar la respuesta a los agentes antirresortivos para mejorar la eficacia antifractura³⁰.

- Varios pacientes de edades variadas (cómo mujeres jóvenes, niños lactantes y no lactantes, personas de mediana edad, así cómo mujeres ancianas que presentaron déficit de vitamina D y toman suplemento farmacológico de la misma de forma habitual. Todos

estos casos se explican, debido al déficit general actual existente en la población española de esta vitamina por diversas causas y factores, cómo se ha comentado previamente. Cómo se ha podido comprobar, existe un déficit elevado de vitamina D en la población española que conlleva a complicaciones de salud derivadas del mismo. Por todo ello, será necesaria la intervención del farmacéutico, así cómo la instauración de campañas de salud pública que conciencien a la población, con las debidas recomendaciones sociales y sanitarias para poder remediar esta difícil situación.

6. CONCLUSIONES

Debido a la insuficiencia y a la gran deficiencia de vitamina D que existe actualmente en España, se deben llevar a cabo medidas desde el papel del farmacéutico en la Oficina de Farmacia para resolver esta carencia. Estos datos nos alertan de que esta circunstancia tiene repercusión sobre la sociedad española y constituye un problema importante de salud pública en cuanto a la densidad mineral ósea, fracturas y sus potenciales acciones en general (sobre todo en la disminución del riesgo cardiovascular).

Es importante informar adecuadamente a la población para que tomen el sol de forma correcta, sin que sea un riesgo para su salud, y así puedan sintetizar adecuadamente la vitamina D. También sería conveniente concienciar a toda la sociedad para que controlen regularmente sus niveles séricos vitamínicos y así poder evitar futuros problemas sanitarios, ya que muchas personas presentan niveles insuficientes de los mismos, y lo desconocen. Los pacientes que ya presenten una insuficiencia o deficiencia de vitamina D, o algunas de sus patologías asociadas, deberán seguir un riguroso control de los valores plasmáticos de ésta, con el fin de revertirlas. Desafortunadamente, resulta prácticamente imposible obtener dietéticamente los niveles óptimos de esta vitamina, por lo que debe instaurarse una suplementación mediante tratamientos farmacológicos con ésta que faciliten su cumplimiento.

Por lo tanto, cómo farmacéuticos, es conveniente llevar a cabo todas estas medidas que son necesarias para solucionar esta problemática actual. En cualquier caso, se hace imprescindible promover políticas activas de salud pública y de educación en hábitos de vida saludables, pero sobre todo, que se potencie el desarrollo de alimentos funcionales suplementados en calcio y vitamina D entre otros.

7. BIBLIOGRAFÍA

A continuación, se muestran todas las referencias bibliográficas consultadas para desarrollar la memoria del Trabajo de Fin de Grado:

1. Ficha Técnica Deltius® 25000UI, AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)-Rev. 01 (Agosto 2013).
2. CIMA (Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS). [Http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm](http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm). (Consultado el 27 de Mayo de 2016).
3. Torres del Pliego E., Nogués Solán X., et al. ¿Cómo utilizar la vitamina D y qué dosis de suplementación sería la más idónea para tener el mejor balance eficacia/seguridad? Rev. Osteoporos. Metab. Miner. 2014; 6 (Supl1): S1-4.
4. Jones G. Pharmacokinetics of Vitamina D Toxicity. Am. J. Clin. Nutr. 2008; 88 (Supl2): 585S-586S.
5. Gómez de Tejada Romero, M. J., Sosa Henríquez, M., del Pino Montes, J., Jódar Gimeno, E., Quesada Gómez, J. M., Cancelo Hidalgo, M. J., ... & Navarro Ceballos, C. et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 2011; 3 (1), 53-64.
6. Dawson-Hughes B et al. IOF Position Statement: Vitamina D Recommendations for older adults Osteoporos. Int. 2010; 21 (7):1.151-1.154.
7. Holick MF et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96 (7).1.911-1.930.
8. National Osteoporosis Society. Vitamin D and Bone Health: A Practical Clinical Guideline for Patient Management. United Kingdom: National Osteoporosis Society Practical Guides; 2013.
9. Navarro E et al. Deficiencia de vitamina D en España, ¿Realidad o mito? Rev. Osteoporos. Metab. Miner. 2014; 6 (supl1): S5-10.

10. González-Molero I et al. Vitamin D deficiency in Spain: A population-based cohort study. *Eur. J Clin. Nutr.* 2011; 65 (3): 321-328.
11. Quesada-Gómez JM. et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem. Mol. Biol* 2013; 136:175-177.
12. Gómez MJ. Acciones extraóseas de la Vitamina D. *Rev. Osteoporos. Metab. Miner.* 2014; 6 (Supl1):S11-18.
13. Manual de producto Deltius[®], Italfármaco, S.A. (Julio 2015).
14. Jódar Gimero E. et al. Recomendaciones sobre cómo administrar vitamina D. Guías internacionales y nacionales. *Rev. Osteoporos. Metab. Miner.* 2014; 6 (1):S19-22.
15. Jódar E et al. Consensual conclusions of the I Multidisciplinary Forum of the management of patients with High Risk of osteoporotic Fracture (HRF). *Rev. Osteoporos. Metab. Miner.* 2010 2 (2): 79:86.
16. Orozco-López et al. Evaluación de la ingesta de calcio en la población adulta en España (Estudio INCICAD). *REEMO* 2004; 13 (6): 117-121.
17. Flórez J. *Farmacología Humana* Edici Masson. 4^a ed. Barcelona 2003. Cap. 57, pág: 992.
18. Ficha Técnica Demilos[®], AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)-Rev. 01 (Octubre 2012).
19. Ficha Técnica Hidroferol[®], (Marzo 2013). AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios); [Http://www.aemps.gob.es/](http://www.aemps.gob.es/). (Consultado el 28 de Mayo de 2016).
20. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009; 76 (suppl.113) S1-S130.
21. Mackawy, A. M. H., Al-ayed Bushra Mohammed, & Al-Rashidi Bashayer Mater. (2013). Vitamin D Deficiency and Its Association with Thyroid Disease. *International Journal of Health Sciences*, 7 (3), 267–275.

22. Laney, N., Meza, J., Lyden, E., Erickson, J., Treude, K., & Goldner, W. (2010). The Prevalence of Vitamin D Deficiency Is Similar between Thyroid Nodule and Thyroid Cancer Patients. *International Journal of Endocrinology*, 2010, 805716.
23. Cordellat IM. Hyperparathyroidism: Primary or secondary disease? *Reumatol. Clin.* 2012, Septiembre-Octubre; 8 (5): 287-91. E. pub. 2011, Octubre 20. Review. PubMed, PMID: 22089066.
24. Moure Rodríguez, M. D. et al. Síndrome del hueso hambriento relacionado con hipertiroidismo. *An. Med. Interna (Madrid)*. 2006, vol.23, n.7, pp. 326-328. ISSN 0212-7199.
25. *Dermatología Cosmética Médica y Quirúrgica*, Año 14, Núm. 1, Enero-Marzo 2016.
26. Hipovitaminosis D y obesidad mórbida: Efectos de la cirugía bariátrica. Joan Sánchez Hernández Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Medicina (2006).
27. Vitamina D y trasplante hepático, ¿Sólo efectos óseos? Is the role of Vitamin D in liver transplantation limited to bone health? S. Guadalix Iglesias, E. García Fernández, H, Requejo Salinas, M. Calatayud Gutiérrez, E. Jódar Gimeno. Servicio de endocrinología y nutrición clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España. Reemo 2006; 15 (1):13-7.
28. Montejo González, J. C., & Calvo Hernández, M. (2008). Trasplante hepático: Implicaciones nutricionales. *Nutrición Hospitalaria*, 23, 34-40.
29. Alteración química en la piel bajo los efectos de la exposición al sol. *Salud Nutrición Bienestar*® 2016. Colesterol: Los medicamentos que alargan la enfermedad (Octubre 2012).
30. Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M; Rev. Osteoporos. *Metab. Miner.* 2011 3; 4:165-182.
31. Ficha Técnica del ácido zolendróico, AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios); (Junio 2016).
32. Natural Estándar Monograph; (2014). Vitamina D.
33. Ficha Técnica Osvincial D[®], AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios); (Junio 2016).