



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Facultad de Enfermería de Soria



Facultad de Enfermería de Soria

GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y vitamina D.

Revisión bibliográfica.

Estudiante: Alba Vicente Ciudad

Tutelado por: Zoraida Verde Rello

Soria, 28 de mayo de 2018

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica se define por unos parámetros respiratorios y una limitación del flujo aéreo persistentes, que se deben a anomalías respiratorias y alveolares causadas por la exposición a partículas o gases nocivos. Se trata de una enfermedad infradiagnosticada con una elevada prevalencia y morbimortalidad.

La vitamina D es un esteroide liposoluble que se sintetiza en la piel gracias a la luz solar o mediante la ingesta de diversos alimentos. Además, es considerada como una hormona con múltiples funciones, entre ellas regular el calcio sérico. También lleva a cabo acciones extra-esqueléticas como la regulación del desarrollo y contractilidad muscular y la mejora de los efectos del sistema inmune.

Objetivos: Determinar la posible relación entre la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y vitamina D, así como analizar la suplementación de vitamina D para determinar pautas educativas en prevención y/o control sobre el aporte de vitamina D en la dieta.

Material y métodos: Se ha realizado una búsqueda de la bibliográfica sobre la relación de la EPOC con la vitamina D, comprendida en un periodo de tiempo de 10 años (2008-2018). Se han utilizado las bases de datos PubMed, Scielo y Scopus, páginas web como Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease y libros como Harrison: Principios de Medicina Interna.

Resultados y Discusión: La vitamina D muestra relación con la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, así como con las variables más estudiadas: gravedad de la enfermedad, consumo de tabaco, parámetros respiratorios, actividad física y comorbilidades. La suplementación con vitamina D en estos pacientes podría ser efectiva y mejorar la sintomatología y la calidad de vida.

Conclusiones: La vitamina D guarda relación con la Enfermedad Pulmonar Obstructiva y la suplementación podría ser un tratamiento efectivo. Sin embargo, se requiere mayor investigación que ratifique estos resultados y especifique la forma de administración de los suplementos.

Palabras clave: EPOC, vitamina D, función pulmonar y suplementación y sus correspondientes términos en inglés COPD, vitamin D, lung function and supplementation.

ÍNDICE

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.	1
1.1.1. Definición.	1
1.1.2. Epidemiología.	1
1.1.3. Factores de riesgo.....	1
1.1.4. Comorbilidades y manifestaciones clínicas.	2
1.1.5. Diagnóstico.	4
1.2. Vitamina D.....	5
1.2.1. Definición y síntesis.....	5
1.2.2. Funciones.	6
2. JUSTIFICACIÓN.	7
3. OBJETIVOS	7
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
5.1. Relación entre la presencia de EPOC y el déficit de vitamina D.	10
5.2. Relación entre la gravedad de la EPOC y la vitamina D.	10
5.3. Relación entre la vitamina D y consumo de tabaco.	10
5.4. Relación entre parámetros respiratorios y vitamina D.	11
5.5. Actividad física.....	12
5.6. Relación entre las comorbilidades de la EPOC y vitamina D.	12
5.6.1. Osteoporosis.	12
5.6.2. Enfermedades cardiovasculares.	12
5.6.3. Síndrome metabólico y diabetes.	13
5.6.4. Depresión.	13
5.7. Suplementación de vitamina D.....	13
5.8. Educación sanitaria e implicación del paciente.....	14
5.8.1. EpS sobre la deshabituación tabáquica.	14
5.8.2. Eps sobre la exposición solar.	14
5.8.3. EpS sobre la ingesta de vitamina D.	15
6. CONCLUSIONES.	16
7. BIBLIOGRAFÍA.....	17
ANEXOS	I

Anexo I. Escala para medir el grado de disnea de “British Medical Reserach Conuncil” (BMRC).	1
Anexo II. Clasificación de la gravedad de la EPOC según GOLD medida por FEV₁ después de la prueba broncodilatadora.	1

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Bases de datos utilizadas y palabras clave.....	9
Tabla 2. Artículos encontrados.....	9
Tabla 3. Contenido de vitamina D en algunos alimentos.....	15

LISTADO DE ABREVIATURAS

GOLD: Global Initiative for Chronic Lung Disease

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

GesEPOC: Guía Española de la Enfermedades Pulmonar Obstructiva Crónica

OMS: Organización Mundial de la Salud

YLD: Years Lived with Disability

IMC: Índice de Masa Corporal

SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

BMRC: British Medical Research Council

FEV₁: Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo

FVC: Capacidad Vital Forzada

Sat. O₂: Saturación de oxígeno

PaO₂: Presión parcial de oxígeno

PaCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono

25 (OH) D₃: 25 hidroxivitamina D₃

1,25 (OH)₂ D₃: 1,25 dihidroxivitamina D₃

PTH: Hormona paratiroidea

VDR: Receptor de vitamina D

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AP: Atención Primaria

CES-D: Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos

TORCH: Toward a Revolution in COPD Health

EpS: Educación para la Salud

UI: Unidad Internacional

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

1.1.1. Definición.

Según la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una “enfermedad prevenible y tratable, que se caracteriza por unos síntomas respiratorios y una limitación del flujo aéreo persistentes, que se deben a anomalías de las vías respiratorias y alveolares causadas generalmente por una exposición importante a partículas o gases nocivos. La limitación crónica del flujo aéreo que es característica de la EPOC es producida por una combinación de enfermedades de las vías aéreas pequeñas y destrucción del parénquima, cuyas contribuciones relativas varían de un individuo a otro”.¹ En la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) se añade que esta patología se debe principalmente al tabaco. La limitación del flujo aéreo es progresiva y pueden aparecer otros síntomas respiratorios como la tos crónica, acompañada o no de expectoración. Se trata de una enfermedad compleja y multicomponente, en la que, a pesar de no ser una enfermedad curable, se pueden tomar diversas medidas eficaces para su prevención y frenar su progresión.²

Se trata de una enfermedad infradiagnosticada con una elevada morbimortalidad que supone un problema para la salud pública.³

1.1.2. Epidemiología.

Conforme a la publicación del estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la Carga Mundial de Enfermedades (Global Burden of Disease Study) en 2010, las enfermedades respiratorias crónicas supusieron el 6,3% de los Years Lived with Disability (YLD) o años vividos con discapacidad, siendo la EPOC el más prevalente con 29,4 millones de YLD. Estos últimos datos muestran un aumento de la epidemiología de EPOC en el mundo, que pasó de 210 millones de personas en 1990 a 329, aproximadamente, en 2010. ⁴

Según el estudio EPI-SCAN, realizado en España en 2009 para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años, un 10,2% de la población padece esta enfermedad, siendo más habitual en hombres que en mujeres. Se calcula que el infradiagnóstico de la enfermedad es del 70%. ⁵

1.1.3. Factores de riesgo.

En cuanto a los factores de riesgo, el más importante para el desarrollo de EPOC es el consumo de tabaco. Los fumadores poseen de 9 a 10 veces más riesgo de padecer esta enfermedad que los no fumadores.² Sin embargo, sólo el 15% de los fumadores desarrollará EPOC de forma clínica. Se ha comprobado que el riesgo es proporcional al consumo acumulado, pasando de 26% en fumadores de 15-30 paquetes/año, a 51% en fumadores de más de 30 paquetes/año. ⁶ Entre otros factores de riesgo de la EPOC se encuentran^{2,3,7,8}:

- Tabaquismo pasivo: Un pequeño porcentaje de los casos de EPOC se dan en personas que no han fumado nunca. El tabaquismo pasivo puede contribuir a la aparición de síntomas respiratorios y EPOC.
- Quema de combustible: La quema de biomasa para su uso en la calefacción o la cocina se ha identificado como factor de riesgo de EPOC.
- Contaminación ambiental y atmosférica: Se asocia la alta contaminación, sobre todo cuando se relaciona con el tráfico, como factor que desencadena exacerbaciones en pacientes con EPOC.
- Exposición ocupacional: La exposición a diversos gases, polvos y humos tóxicos se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar o agravar la EPOC.
- Genéticos: El principal ejemplo es el déficit de alfa-1-antitripsina, que conlleva pérdida de parénquima pulmonar y, por tanto, disminuye la función pulmonar. Se trata de una enfermedad autosómica con expresión recesiva que causa EPOC y cirrosis hepática.
- Otros La edad, el sexo, el envejecimiento pulmonar, las infecciones pulmonares repetidas en la infancia o en adultos en edades tempranas, la tuberculosis pulmonar y el nivel socioeconómico también son factores que se relacionan con la EPOC. En las clases sociales más desfavorecidas se aprecia mayor incidencia de EPOC debido al mayor consumo de tabaco y alcohol, viviendas en peores condiciones y menores recursos sanitarios.

1.1.4. Comorbilidades y manifestaciones clínicas.

El término EPOC engloba varias enfermedades cuyo denominador común es la obstrucción crónica al flujo respiratorio: ^{2,7}

- Enfisema: Se define, en términos anatómicos, como la destrucción y ensanchamiento de los alveolos pulmonares.
- Bronquitis crónicas: Se define clínicamente por la presencia de tos productiva al menos tres meses al año en dos años consecutivos.
- Enfermedad de las vías respiratorias finas: Cursa con inflamación y obstrucción de los bronquiolos finos.

Los efectos sistémicos de la EPOC (osteoporosis, anemias...), el tabaco como factor de riesgo, procesos característicos de la edad avanzada y los efectos secundarios del tratamiento explican la existencia de una comorbilidad significativa. ⁸ Algunas de las comorbilidades más frecuentes asociadas con EPOC son:

- Enfermedades cardiovasculares: Son las comorbilidades que mayor mortalidad producen en los pacientes con EPOC. Los pacientes que presentan EPOC tienen mayor riesgo de presentar sucesos cardiovasculares y viceversa. Son muy diversas y podemos encontrar la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arrítmicas e ictus. ^{1,3}
- Osteoporosis: Se relaciona, al igual que la EPOC, con la edad, el tabaco, bajo grado de actividad física, bajo Índice de Masa Corporal (IMC), uso de corticoides y niveles bajos de vitamina D. Se ha demostrado una mayor prevalencia de osteoporosis una vez

aislados estos factores, esto lleva a suponer que la osteoporosis se encuentra unida a la EPOC mediante un factor inflamatorio sistémico. ^{1,2,3}

- Depresión y ansiedad: El riesgo de padecer depresión es mayor en pacientes con EPOC y aumenta con la gravedad de esta. Existe mayor mortalidad en pacientes con ambas enfermedades, en comparación a aquellos que no presentan EPOC. ^{1,3}
- Cáncer de pulmón: Las personas con EPOC tienen mayor posibilidad de desarrollar cáncer de pulmón, hasta 4 veces más que el resto de la población. El aumento de la edad y la historia de tabaquismo aumentan todavía más el riesgo. ^{1,2}
- Síndromes metabólicos y diabetes: Se estima que la prevalencia de síndrome metabólico es del 30%. En España, la prevalencia de diabetes en pacientes con EPOC se encuentra entre el 12,5% y 17%. ¹
- Otros: El reflujo gastroesofágico y Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño (SAOS). ¹

Las manifestaciones clínicas más características de la EPOC son la tos, producción de esputo y disnea con el ejercicio. Tanto la tos como la producción de esputo pueden existir años antes de que aparezca la limitación de flujo, y no todos los pacientes que presentan estos síntomas acabarán desarrollando EPOC. ^{1,7}

- Disnea: Constituye el síntoma principal de la enfermedad y el que mayor pérdida de calidad de vida produce. Los pacientes la describen como sensación de esfuerzo para respirar, pesadez en el pecho o jadeos. Suele aparecer en las fases más avanzadas de la enfermedad, a partir de los 50 años (40 años en fumadores) y se desarrolla de manera progresiva. Para medir la disnea se recomienda utilizar la escala “British Medical Research Council” (BMRC). ^{1,3,8} (Ver Anexo I)
- Tos crónica: Suele ser el primer síntoma en aparecer, y muchas veces es considerado por los pacientes como consecuencia de fumar o de la exposición ambiental. Se caracteriza por un inicio insidioso, al principio es intermitente, pero con el paso del tiempo aparece diariamente y durante todo el día, con predominio matutino. Generalmente, es productiva y puede tener relación o no con el grado de obstrucción del flujo aéreo y de enfermedad. ^{1,3,7}
- Producción de esputo: Suele ser mucoso y escaso y deben valorarse sus características (cambio de color, volumen...), ya que puede deberse a una exacerbación. Un volumen muy abundante puede sugerir la presencia de bronquitis crónica y ante la presencia de expectoración hemorrágica, se deben descartar otras patologías, como el carcinoma broncopulmonar. ^{1,3,7}
- Sibilancias y opresión en el pecho: Están presentes en los estadios más graves de la enfermedad. Estos síntomas pueden variar entre días e incluso a lo largo de un mismo día. Las sibilancias pueden surgir a nivel laríngeo y no estar acompañadas de anomalías en la auscultación. La opresión en el pecho a menudo sigue a un esfuerzo y es de carácter muscular debido a la contracción de los músculos intercostales. ^{1,3}

- Otros: Ocurren fundamentalmente en pacientes graves y son pérdida de peso y masa muscular, osteoporosis, anemia, depresión, fatiga, caquexia, edemas periféricos o signos de sobrecarga en el ventrículo. ^{1,3,7}

En las exacerbaciones de la enfermedad, que pueden ser causadas por infecciones víricas o bacterianas o por la contaminación ambiental, aparecen nuevos síntomas como la taquipnea y cianosis, pudiéndose producir, además, un empeoramiento de la hipoxia e hipercapnia. ³

1.1.5. Diagnóstico.

El diagnóstico debe considerarse en personas mayores de 35 años con disnea, tos crónica, producción de esputo y exposición a factores de riesgo, principalmente el hábito tabáquico. ^{2,3,9}

Es imprescindible confirmar la sospecha clínica realizando una espirometría forzada con prueba broncodilatadora para valorar la limitación del flujo aéreo.⁹ Se considera que existe obstrucción al flujo aéreo cuando el cociente entre el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV₁) y la Capacidad Vital Forzada (FVC) es inferior a 0,7. La prueba broncodilatadora consiste en repetir la espirometría tras administrar broncodilatadores y permite valorar el grado de reversibilidad de la obstrucción. Es positiva si existe un aumento de FEV₁ mayor a 200 ml y al 12% del valor anterior a la broncodilatación. Cuando existe una prueba broncodilatadora positiva no se excluye el diagnóstico de EPOC y tampoco se confirma el de asma. Actualmente, se considera la espirometría como una prueba que por si sola no se puede considerar diagnóstica y debe utilizarse como prueba para confirmar la sospecha diagnóstica. ^{2,3,8}

Para complementar la espirometría forzada, se llevan a cabo otras pruebas diagnósticas: ^{1,2,3,8,9}

- Radiografía simple de tórax: En ocasiones puede mostrar signos de hiperinsuflación pulmonar, atenuación vascular, radiotransparencia, bullas o hipertensión pulmonar, que indican presencia de enfisema. Se debe realizar para una valoración inicial y puede detectar comorbilidades.
- Tomografía computarizada de tórax: Se utiliza para valorar los cambios patológicos en la estructura del pulmón. Permite detectar la presencia de bronquiectasias, así como su gravedad y extensión. Se debe solicitar en caso de que se plantee tratamiento quirúrgico.
- Análisis de sangre: No suele afectarse salvo que existan complicaciones. El hemograma valora la anemia en pacientes graves, poliglobulia que es proporcional a la gravedad y antigüedad de la insuficiencia respiratoria, y el número de eosinófilos. La eosinofilia y la concentración elevada de inmunoglobulina E pueden ser indicativos de asma. En todo paciente con EPOC debe determinarse, al menos una vez, la concentración de alfa-1-antitripsina.
- Pulsioximetría y gasometría arterial: La pulsioximetría es un método no invasivo para medir la concentración de oxígeno de la hemoglobina de la sangre arterial. Es útil ante

la sospecha de hipoxemia en pacientes graves y durante el tratamiento de las exacerbaciones. Cuando la saturación de oxígeno (Sat. O₂) es menor del 92% se recomienda realizar una gasometría arterial, que mide de manera exacta el pH sanguíneo, la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) y la presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial (PaCO₂).

- Electrocardiograma: Nos permite detectar comorbilidades e hipertensión pulmonar. Se debe realizar en estadios moderados-graves y ante la sospecha de enfermedad cardiovascular asociada.
- Prueba de la marcha de 6 minutos: Consiste en que el paciente recorra la mayor distancia posible en seis minutos. Se utiliza para valorar la capacidad de tolerancia a esfuerzos y ha demostrado ser un buen predictor de supervivencia y de la tasa de ingresos hospitalarios por exacerbaciones.

1.2. Vitamina D.

1.2.1. Definición y síntesis.

La vitamina D “es un esteroide liposoluble que se sintetiza en la piel gracias a la luz solar o mediante la ingesta de diversos alimentos. Además, es considerada como una hormona con múltiples funciones, entre ellas mantener el calcio sérico en un nivel adecuado para que desempeñe todas sus funciones metabólicas y neuromusculares.”^{10,11}

La fuente más importante de vitamina D, el colecalciferol o vitamina D₃, se sintetiza en la piel a partir de 7-deshidrocolesterol gracias a la luz solar, además de encontrarse en algunos alimentos.¹¹

La dieta aporta un 10% de la vitamina D. Se puede obtener vitamina D de determinados alimentos que se encuentran en la dieta como el pescado azul, yema de huevo y aceites de pescado.¹²

La vitamina D obtenida a través de la síntesis cutánea o la dieta, absorbiéndose en la parte alta del intestino, no es biológicamente activa. Para su activación, es necesaria una hidroxilación en el hígado para convertirse en 25 hidroxivitamin D₃ (25 OH D₃) o calcidiol, cuyos niveles plasmáticos reflejan los niveles de vitamina D en el organismo. La 25 OH D₃ requiere una nueva hidroxilación a nivel renal para transformarse en 1,25 dihidroxivitamin D₃ (1,25 (OH)₂ D₃) o calcitriol y pueden ejercer su acción biológica. La producción de 1,25 (OH)₂ D₃ se regula mediante la hormona paratiroidea (PTH) y las concentraciones séricas de calcio y fósforo.^{11,12}

La producción del metabolito activo 1,25 (OH)₂ D₃ está regulada por el cambio de actividad de la enzima 1 α -hidroxilasa, cuya actividad va a aumentar por la disminución de la concentración plasmática de calcio, aumento de las concentraciones circulantes de PTH y disminución de las concentraciones plasmáticas de fosfato.¹³

1.2.2. Funciones.

La vitamina D ejerce su función como un mensajero químico y es capaz de desencadenar respuestas a nivel genómico (regulando la transcripción de los genes) y no genómico, cuando se une al receptor de la vitamina D (VDR), un factor de transcripción que regula la expresión de los genes de los cuales depende su actividad. ^{13,14}

Las principales funciones de la vitamina D en el organismo son:

Balance calcio-fósforo y metabolismo óseo ^{14,15}

La función general de la vitamina D es mantener las concentraciones plasmáticas tanto de calcio como de fósforo.

Cuando el calcio es insuficiente la glándula paratiroidea secreta PTH. La elevación de esta hormona hace que aumente la actividad de la enzima 1α -hidroxilasa en el riñón, aumentando la síntesis de calcitriol para que los niveles de calcio se normalicen mediante:

- El aumento de la absorción intestinal de calcio gracias al calcitriol. La absorción de este mineral ocurre en el intestino delgado, principalmente en el duodeno, donde la vitamina D induce la síntesis de proteínas que participan en la absorción del calcio, como la calbindina, el canal epitelial del calcio, la bomba de calcio ATPasa y la calmodulina. La unión de la vitamina D a su receptor aumenta la absorción cálcica en 30-40% y de fósforo en 80%.
- El aumento de la reabsorción de calcio a nivel renal. Aproximadamente, el 98% del calcio que se filtra se reabsorbe, mayoritariamente en el túbulo contorneado distal. También aumenta la excreción urinaria de fosfato, reduciendo su concentración.
- La movilización de calcio de los huesos cuando los niveles plasmáticos son bajos. La vitamina D está implicada tanto en la resorción como en la formación de hueso. El calcitriol induce la diferenciación de los osteoblastos, donde está VDR. Además, estimula la resorción ósea, ya que los osteoblastos producen una proteína de membrana que, uniéndose a los osteoclastos, estimula su actividad. Así, cuando la ingesta de calcio no es suficiente, la vitamina D, estimulada por la PTH, incrementa la resorción ósea y libera calcio al torrente sanguíneo.

Sistema muscular

Se ha establecido una posible relación entre la miopatía, caracterizada por la debilidad muscular proximal y atrofia, con el déficit de vitamina D y se ha demostrado la presencia de VDR en el tejido muscular esquelético. ^{14,16}

La vitamina D regula el desarrollo muscular y la contractilidad, induciendo la multiplicación y diferenciación de las células musculares mediante la transcripción de genes que expresan un incremento de la síntesis de ADN celular, seguido de la inducción de proteínas musculares específicas: las proteínas de unión al calcio y a la miosina. ¹⁶

Dado que la hipovitaminosis D lleva a la hipocalcemia, se puede deducir que este cambio metabólico provoca que la fase de relajación en la contracción muscular sea más

prolongada. El aumento de la PTH conduce a la atrofia y la debilidad muscular debido al incremento de la concentración de calcio intracelular. ¹⁴

Además, la vitamina D también actúa en el músculo a través de VDR, lo que demostraría el hecho de que no todos los pacientes con miopatía causada por la hipovitaminosis D presenten alteraciones en el calcio, fósforo o aumento de la PTH. ¹⁴

Sistema inmune ^{13,14}

Todas las células mediadoras de la respuesta inmunitaria, incluyendo linfocitos CD4 y Cd8 activados, linfocitos B, neutrófilos y células presentadoras de antígenos como macrófagos y células dendríticas, presentan VDR que actuarían como un inmunomodulador.

La vitamina D es capaz de mejorar los efectos antimicrobianos, la quimiotaxis y la capacidad fagocitaria de los macrófagos y monocitos, inhibe citoquinas de las células T que reconocen agentes antimicrobianos y estimulan la respuesta inflamatoria contra ellos y reduce una citoquina proinflamatoria (IL-6) producida por los monocitos.

Además, números genes que participan en la inmunidad están regulador por la vitamina D.

2. JUSTIFICACIÓN.

La EPOC es una enfermedad infradiagnosticada con gran prevalencia y morbimortalidad. Las personas que la padecen se caracterizan por la presencia de síntomas respiratorios y limitación del flujo aéreo.

Teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas de la EPOC, así como su relación con el envejecimiento sistémico, la vitamina D podría tener un rol importante en el desarrollo y prevención de esta enfermedad.

La Atención Primaria (AP) podría tener un papel clave a la hora de determinar pautas educativas para una prevención y un mayor control de esta enfermedad.

3. OBJETIVOS

- Realizar una búsqueda bibliográfica para determina la relación existente entre la vitamina D y el desarrollo de EPOC.
- Determinar patas educativas en prevención y/o control sobre el aporte de vitamina D en la dieta en pacientes con EPOC.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

Este trabajo se basa en una revisión bibliográfica sobre la relación de la EPOC con la vitamina D. La búsqueda del material se realizó entre los meses de enero y mayo de 2018.

Las principales bases de datos utilizadas fueron Scielo, PubMed y Scopus. Para precisar la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: EPOC, vitamina D, función pulmonar, suplementación, diagnóstico y tratamiento y sus correspondientes términos en inglés COPD, vitamin D, lung function, supplementation, diagnosis and treatment. Estos descriptores se unieron mediante el operador booleano "AND".

Tras realizar esta búsqueda, se obtuvieron 754 artículos. Se procedió a leer el título de cada uno de ellos y aplicar los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:
 - Publicaciones de temática de EPOC y vitamina D.
 - Documentos con texto completo.
 - Publicaciones en inglés y castellano.
 - Artículos, libros o guías con fecha de publicación posterior a 2008 (incluido).
- Criterios de exclusión:
 - Documentos no relacionados con EPOC o vitamina D.
 - Artículos, libros o guías en los que no estuviese publicado el texto completo.
 - Publicaciones en un idioma diferente al inglés o castellano.
 - Publicaciones anteriores a 2008.

Posteriormente, se llevó a cabo la lectura de los abstract con el fin de acotar la búsqueda y finalmente, fueron 19 los artículos seleccionados procedentes de bases de datos. De forma excepcional, se incluyó el artículo de Back y colaboradores ya que era importante para la contrastar y completar la información.

Además, también se obtuvo información de páginas web relacionadas con el tema a tratar como Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, entre otras, de una serie de revistas de relevancia científica (Archivos de Bronconeumología, Revista Española de Patología Torácica...) y de libros como Harrison: Principios de Medicina Interna.

Tabla 1. Bases de datos utilizadas y palabras clave.

<i>Bases de datos</i>	<i>Palabras clave</i>
<i>PubMed</i>	COPD AND Vitamin D
<i>PubMed</i>	COPD AND Vitamin D AND Deficiency
<i>PubMed</i>	COPD AND Diagnosis AND Treatment
<i>PubMed</i>	Lung Function AND Vitamin D
<i>PubMed</i>	Vitamin D AND Supplementation
<i>Scielo</i>	Vitamin D AND Supplementation
<i>Scopus</i>	COPD AND Diagnosis AND Treatment

Tabla 2. Artículos encontrados.

<i>Palabras clave</i>	<i>Nº Artículos tras aplicar los filtros</i>	<i>Nº Artículos tras leer el título</i>	<i>Nº Artículos tras leer el abstract</i>	<i>Nº Artículos seleccionados finalmente</i>
<i>COPD AND Vitamin D</i>	53	23	6	5
<i>COPD AND Vitamin D AND Deficiency</i>	34	5	1	1
<i>COPD AND Diagnosis AND Treatment</i>	285	32	15	3
<i>Lung Function AND Vitamin D</i>	43	7	5	3
<i>Vitamin D AND Supplementation</i>	339	12	10	7

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1. Relación entre la presencia de EPOC y el déficit de vitamina D.

Persson y colaboradores, en su estudio realizado a personas con y sin EPOC en Noruega, demostraron que los participantes sin EPOC tenían niveles mayores de vitamina D.¹⁷ Adicionalmente, Afzal et al., que midieron la vitamina D en suero y realizaron una espirometría, apoyaron una relación entre la EPOC y la vitamina D; los niveles más bajos de 25 (OH) D₃ se relacionaron con una disminución más rápida de la función pulmonar y aumento del riesgo de EPOC.¹⁸

Por otro lado, en el subgrupo de EPOC del estudio de Janssens y colaboradores, los participantes mostraban niveles más bajos de 25 (OH) D₃.¹⁹

El estudio de Franco y colaboradores, realizado a 49 pacientes con EPOC, expuso que el 34,7% tenía deficiencia, el 59,2% mostró insuficiencia y solo el 6,1% tenía niveles normales de vitamina D.²⁰

En los estudios revisados parece haber un consenso en los resultados sobre el papel de la vitamina D en el desarrollo de la EPOC. La vitamina D, gracias a sus efectos antiinflamatorios, musculares e inmunológicos, mejora la fisiopatología de la EPOC.¹⁷

5.2. Relación entre la gravedad de la EPOC y la vitamina D.

La GOLD estableció una clasificación para diferenciar cuatro grados de EPOC en función de la gravedad de la limitación del flujo aéreo basada en el FEV₁ postbroncodilatador.¹ (Ver Anexo II)

Janssens y colaboradores observaron un descenso de los niveles séricos de vitamina D a medida que aumentaba la gravedad de la EPOC. Así mismo, los niveles de vitamina D fueron un 33% más bajos en los participantes con EPOC en estadio IV que en los fumadores sanos.¹⁹ De igual forma, los estudios de Persson y Black fortalecieron esta hipótesis.^{17,21}

Los pacientes con un GOLD más alto tienen mayor susceptibilidad de exacerbaciones, causadas generalmente por infecciones respiratorias. La vitamina D juega un papel clave en las infecciones debido a sus efectos sobre el sistema inmunitario.¹⁷

Así mismo, otro factor a tener en cuenta podría ser el hecho de que los pacientes con estadios más graves de la enfermedad toman corticosteroides como tratamiento, lo que aumenta el catabolismo de la vitamina D, reduciendo sus niveles séricos.²¹

5.3. Relación entre la vitamina D y consumo de tabaco.

El consumo de tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo de EPOC, ya que la inhalación del humo aumenta la obstrucción de la vía aérea.⁶ Recientemente, se ha relacionado con el hábito tabáquico con el déficit de vitamina D.

Back Holmgaard y colaboradores, que se centraron en el estudio de los niveles de vitamina D en pacientes con EPOC (moderada a muy grave), demostraron que una alta proporción de fumadores se asociaba con niveles séricos más bajos de 25 (OH) D₃.²²

De forma similar, Black y colaboradores, que realizaron un estudio con los datos procedentes de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, concluyeron que las concentraciones de vitamina D estaban aumentadas en aquellos pacientes que no habían fumado nunca, midiendo el consumo de tabaco en cigarros/día. Después de ajustar las variables, los fumadores de >20 cigarros/día mostraron un FEV₁/FVC menor (-345ml y -214ml) que los que no habían fumado nunca.²¹

Janssens y colaboradores realizaron un estudio con exfumadores y fumadores de más de 50 años para observar su relación con los niveles de vitamina D y la posible relación con la EPOC. Los niveles de vitamina D difirieron entre los fumadores sanos y los que presentaban EPOC, siendo menor en aquellos con EPOC. Además, cuando dividieron a los participantes en tres grupos (deficiencia, niveles 20-30 ng/ml y niveles >30ng/ml), solo el 31% de los fumadores sanos mostró deficiencia de vitamina D.¹⁹

El tabaco desencadena daño oxidativo y eventos de respuesta inflamatoria (con liberación de mediadores como citoquinas inflamatorias y proteasas) y de apoptosis, que conducen a un daño pulmonar difícil de reparar. La vitamina D podría mejorar los efectos perjudiciales de fumar sobre la función pulmonar gracias a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y sobre el sistema inmune.¹⁸

Adicionalmente, los tóxicos presentes en el tabaco tienen un efecto destructivo sobre la capacidad del cuerpo de asimilar las vitaminas. Además, el hábito tabáquico conlleva al envejecimiento de la piel y, por tanto, influye negativamente en el metabolismo de vitamina D.²¹

5.4. Relación entre parámetros respiratorios y vitamina D.

En el estudio de Persson y colaboradores, aquellos pacientes con menor FEV₁ y PaO₂ también mostraron concentraciones más bajas de 25 (OH) D₃.¹⁷

El estudio llevado a cabo por Shaheen y colaboradores evaluó la relación entre la ingesta de vitamina D y sus concentraciones plasmáticas y la relación con la función pulmonar y la EPOC definida por espirometría. La ingesta total de vitamina D se asoció positivamente con FEV₁, FVC y FEV₁/FVC, es decir, los parámetros respiratorios aumentaban cuando lo hacía la ingesta de vitamina D.²³

Por otro lado, el estudio realizado por Black Holmgaard y colaboradores, que examinó los niveles de vitamina D en pacientes con EPOC en estadios avanzados, no estableció relación entre las concentraciones plasmáticas y FEV₁.²² Estos resultados podrían deberse a la falta de un grupo control en el estudio.

La vitamina D, gracias a sus efectos antiinflamatorios e inmunológicos, reduce la inflamación de las vías aéreas y del parénquima pulmonar, lo que permite menor resistencia al flujo y menor cierre de las vías aéreas durante la espiración. Por esta razón, los parámetros respiratorios mejoran cuando la ingesta de vitamina D es adecuada.^{17,21}

5.5. Actividad física.

Se considera actividad física “cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía”.²⁴

El trabajo que elaboraron Afzal y colaboradores relacionó la actividad física con los niveles de vitamina D, aclarando que las concentraciones más bajas de 25 (OH) D₃ estaban presentes en aquellos participantes más sedentarios.¹⁸ El estudio de Peter Black confirmó esta hipótesis.²¹

La actividad física ayuda a mantener los niveles de vitamina D en el organismo. Adicionalmente, suele realizarse al aire libre, por lo que la síntesis de vitamina D a través de la exposición solar disminuye cuando no se lleva a cabo ningún tipo de actividad exterior, como es característico en los pacientes con EPOC.^{17,21}

La obesidad, que está íntimamente relacionada con la actividad física, influye en los niveles de vitamina D. Persson y colaboradores, concluyeron que los niveles de vitamina D son menores cuando la persona es obesa. Esto se debe a que la biodisponibilidad de 25 (OH) D₃ disminuye cuando se deposita en los compartimentos de grasa corporal.¹⁷

5.6. Relación entre las comorbilidades de la EPOC y vitamina D.

La vitamina D se ha relacionado con muchas enfermedades crónicas como diabetes, enfermedades cardiovasculares, cáncer...que, a su vez, son enfermedades comórbidas de la EPOC.

5.6.1. Osteoporosis.

En un estudio sobre pacientes con EPOC, realizado en Dinamarca, el 68% de los participantes tenían osteoporosis u osteopenia. Sin y colaboradores evaluaron el riesgo de osteoporosis en personas con obstrucción de la vía aérea y concluyeron que, en los pacientes con EPOC grave, la prevalencia de osteoporosis y osteopenia también fue alta (33% y 80% y 11% y 60% en hombres).²⁵

El estudio de Franco y colaboradores, que contó con la participación de pacientes con EPOC en Brasil, indicó que el 51% de los participantes padecían osteoporosis.²⁰

La vitamina d es muy importante en la asimilación del calcio y protege a nuestro organismo frente a la osteoporosis y las fracturas; a su vez, las fracturas vertebrales torácicas producen una disminución de la capacidad vital y la capacidad pulmonar total.^{20,25}

5.6.2. Enfermedades cardiovasculares.

Zhang y colaboradores, constataron que la concentración de vitamina D se asociaba inversamente con los eventos cardiovasculares.²⁶

El estudio Toward a Revolution in COPD Health (TORCH) investigó a pacientes con EPOC y confirmó que solo un tercio de las muertes se debían a insuficiencia respiratoria; el resto, eran consecuencia de eventos cardiovasculares o cáncer.²⁵

La vitamina D posee acciones reguladoras sobre los cardiomiocitos y las células del músculo liso vascular y reduce la inflamación causada por la aterogénesis. Adicionalmente, la disminución de las concentraciones de vitamina D activa el sistema renina-angiotensina, lo que produce un aumento de la presión arterial.²⁶

5.6.3. Síndrome metabólico y diabetes.

El estudio, realizado en la Comunidad de Madrid por Antonio Gradillas-García y colaboradores, aclaró que los sujetos con déficit de vitamina D tenían mayor prevalencia de síndrome metabólico, siendo más fuerte la asociación a niveles más bajos de vitamina D.²⁷

Park y colaboradores demostraron que las personas con concentraciones de vitamina D > 30 ng/ml mostraban un 70% menos de incidencia de diabetes que las que tenían déficit de vitamina D.²⁸

El efecto beneficios de la vitamina D se debe a la mejora de la sensibilidad a la insulina y a los efectos antiinflamatorios.²⁷ Adicionalmente, la vitamina d está relacionada con la obesidad, uno de los principales factores de riesgo del síndrome metabólico.^{16,27}

5.6.4. Depresión.

Persson y colaboradores relacionaron las concentraciones séricas de vitamina D con la depresión, según la escala CES-D (Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos), en los pacientes con EPOC: cuando el trastorno depresivo estaba presente los niveles de vitamina D eran inferiores.¹⁷

Las personas con depresión tienden a realizar menos actividades exteriores y menos ejercicio físico, así como llevar una dieta inadecuada; estos factores suponen una limitación en la síntesis de vitamina D.¹⁷

5.7. Suplementación de vitamina D.

A la luz de los resultados, algunos autores se plantearon realizar estudios con suplementación de vitamina D.

Sluyter y colaboradores estudiaron la administración de suplementos de vitamina D en relación con la función pulmonar. Su estudio consistió en suministrar a casi la mitad de los participantes placebo y al resto el suplemento. El FEV₁ aumentó en los fumadores que tomaron suplementos (+57ml) y el efecto se duplico cuando solo se tuvo en cuenta a los fumadores con deficiencia de vitamina D (+122ml) o con asma/EPOC (+160ml). FEV₁/FVC también aumentó en aquellos fumadores con suplementación (+1,1%) y fue casi el triple cuando se restringió a fumadores con asma/EPOC (+3%). La administración de suplementos de vitamina D no mejoró la función pulmonar, pero aumentó las concentraciones séricas en aquellos que no fumaban, especialmente en aquellos con deficiencia de vitamina D.²⁹

Respaldando esta hipótesis, Hornikx y colaboradores, que llevaron a cabo un estudio similar al anterior, afirmaron que aquellos participantes que durante el estudio habían tomado suplementos de vitamina D mostraron mejoría en la fuerza muscular inspiratoria y tolerancia máxima al ejercicio.³⁰

5.8. Educación sanitaria e implicación del paciente.

El papel de enfermería es importante para la prevención y control del déficit de vitamina D, realizando Educación para la Salud (EpS) sobre los pacientes.³¹

El conocimiento de los pacientes sobre su enfermedad, así como del tratamiento es fundamental para poder modificar su comportamiento, aumentar su grado de satisfacción y, por tanto, mejorar su calidad de vida.³¹

En función de la gravedad de la enfermedad se deben abarcar diferentes cuestiones: reducción de la exposición a factores de riesgo, papel de la actividad física, dieta adecuada, métodos para el manejo de la disnea, evitar los factores que agraven los síntomas...³¹

5.8.1. EpS sobre la deshabituación tabáquica.

Se trata del método más efectivo para prevenir y retrasar la pérdida de función pulmonar en la EPOC y reduce considerablemente la mortalidad.²

Tanto las intervenciones de consejo individual como la de grupal son medidas efectivas para abandonar el hábito tabáquico. Para adecuar los consejos a cada paciente, es recomendable suministrar cuestionarios para valorar la adicción al tabaco, así como observar la predisposición al abandono.²

La deshabituación tabáquica debe hacerse de manera progresiva, abandonando todas aquellas conductas que se relacionan con el hábito tabáquico, tratando de sustituir los momentos de consumo por actividades saludables, buscando apoyo en los momentos de debilidad y tratando de mantener una actitud positiva.²

Además, se pueden complementar estos consejos con el tratamiento farmacológico; esta combinación es más eficaz. También es recomendable evitar el tabaquismo pasivo.²

5.8.2. Eps sobre la exposición solar.

El momento más adecuado para la exposición al sol es de diez de la mañana a tres de la tarde. Se debe realizar durante 5-30 minutos, sin cremas fotoprotectoras, en brazos, piernas y cara durante la primavera, el verano y el otoño; lo que sería suficiente para generar reservas para el invierno.¹⁴

5.8.3. EpS sobre la ingesta de vitamina D.

La ingesta recomendada de vitamina D es de 600 UI o 15 µg en adultos de 51 a 70 años y 800 UI o 21 µg en mayores de 71 años (1 Unidad Internacional = 0,025 µg).³²

Al tratarse de una vitamina liposoluble puede encontrarse en alimentos ricos en grasa de origen animal como puede ser el aceite de hígado de pescado, pescados azules como el salmón, atún o sardina; también está presente en pequeñas cantidades en la mantequilla, crema, nata, yema de huevo e hígado.³²

Además, existen alimentos enriquecidos con esta vitamina como puede ser los productos lácteos tales como la leche.³²

Tabla 3. Contenido de vitamina D en algunos alimentos. ³²

Alimentos	UI / µg
<i>Aceite de hígado de bacalao (1 cucharada sopera)</i>	1360 UI / 34 µg
<i>Salmón (100 gr)</i>	794 UI / 20 µg
<i>Atún (100 gr)</i>	154 UI / 4 µg
<i>Sardinias (2 unidades)</i>	46 UI / 1,15 µg
<i>Leche enriquecida</i>	1200 UI / 30 µg
<i>Huevo (1 unidad)</i>	25 UI / 0,7 µg
<i>Hígado de ternera (100 gr)</i>	46 UI / 1,15 µg
<i>Mantequilla enriquecida (1 cucharada sopera)</i>	60 UI / 1,5 µg

Los pacientes con EPOC deben considerarse como grupo de riesgo para el déficit de vitamina D debido al envejecimiento de la piel y la disminución de la síntesis cutánea, ausencia de actividad física al aire libre y exposición al sol, catabolismo aumentado debido a los glucocorticoides y la disminución del almacenamiento de vitamina D por la reducción de grasa y músculo a consecuencia del desgaste.²⁵

Dada la conexión de esta enfermedad con la deficiencia de vitamina D, la suplementación es una intervención relativamente barata y pocas veces muestra efectos adversos.²⁵ Todavía no existen pautas específicas sobre la administración de suplementos para la deficiencia de vitamina D en la EPOC, pero las recomendaciones para los adultos con baja exposición solar y malabsorción de vitamina D oscilan alrededor de las 50000 UI a días alternos o todos los días.³²

6. CONCLUSIONES.

Tras la realización de esta revisión bibliográfica se puede concluir que:

- La vitamina D se asocia con el riesgo de padecer EPOC, así como con la gravedad de esta.
- El tabaco, principal factor de riesgo de la EPOC, también disminuye los niveles séricos de la vitamina D.
- Los parámetros respiratorios FEV₁, FVC y FEV₁/FVC están influidos por la vitamina D, mejorando cuando los valores vitamínicos son adecuados.
- El ejercicio físico mejora los niveles de vitamina D.
- Las comorbilidades presentes en la EPOC incrementan el riesgo de déficit de vitamina D en esta enfermedad.
- Los pacientes con EPOC tratados con suplementación vitamínica mejoraron sus parámetros respiratorios.
- Aunque no existen pautas específicas para la administración de suplementos de vitamina D a personas con EPOC, la suplementación puede ser un buen método para la prevención y el control de la deficiencia de vitamina D debido a su bajo coste y pocos efectos secundarios.

Conclusión final:

Es necesario ampliar la investigación en el campo de la vitamina D y la EPOC, con estudios centrados en la eficacia y la pauta de administración de la suplementación vitamínica en esta enfermedad. Esto ayudará a obtener resultados concluyentes que podrán ser utilizados en el tratamiento de esta patología.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. GOLD. Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [Online].; 2017 [cited 2018 Febrero. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
2. Grupo de trabajo de GesEPOC. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD). Archivos de Bronconeumología. 2017 Junio; 53(1): p. 2-64.
3. Sociedad Española de Medicina y Familia Comunitaria (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Atención Integral al Paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Desde la Atención Primaria a la Especializada. Barcelona; 2010.
4. OMS. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012 Febrero; 380(9859): p. 2163-2196.
5. Miravittles M, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009 Octubre; 64(10): p. 863-868.
6. Fernández-Crehuet Navajas R, Díaz Molina C. Epidemiología y prevención de enfermedades respiratorias crónicas. Medicina Preventiva y Salud Pública. 2015;; p. 864-870.
7. Dan L. Longo M, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18th ed.: Mc Graw Hi; 2012.
8. Hernández Hernández J, Herrero Roa J, Jorge Bravo M, Rodríguez Villamañán J, Simón Rodríguez A. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) en pacientes ambulatorios. Documento de consenso. Castilla y León: SoCaLeMFYC, SEMERGEN, SEMG, SOCALPAR y SEMES; 2012.
9. Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur. Documento de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Andalucía. Documento de recomendaciones. Sevilla;; 2017.
10. Torres del Pliego E, Nogués Solán X. How to use vitamin D, and what supplementary dose would be the optimum to achieve the best balance between efficacy and security? Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. 2014 Marzo; 6(1).
11. García de Tena J, El Hachem Debek A, Hernández Guitiérrez C, Izquierdo Alonso JL. The role of vitamin D in chronic obstructive pulmonary disease, asthma and other respiratory diseases. Archivo de Bronconeumología. 2014 Mayo; 50(5): p. 179-184.
12. AMPap. Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria-Especializada. Asociación Madrileña de Pediatría de Atención Primaria (AMPap); 2011.

13. Zuluaga Espinosa N, Alfaro Velásquez J, Balthazar González V, Jiménez Blanco K, Campuzano Maya G. Vitamin D: new paradigms. *La clínica y el laboratorio*. 2011; 17(5-6): p. 211-246.
14. Mateo Pascual M. Déficit de vitamina D en personas mayores de 65 años y grado de mejora tras suplementación. In ; 2016; Madrid.
15. Santarosa Emo Peters B, Araújo Martini L. Funciones plenamente reconocidas de nutrientes. Sao Paulo; Grupo de Trabajo sobre Alimentos Fortificados y Suplementos; 2015.
16. Gómez de Tejada Romero M. Extraskelatal effects of vitamin D. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Óseo*. 2014 Marzo; 6(1).
17. Persson L, Aanerud M, Hiemstra P, Hardie J, Bakke P, Eagan T. Chronic Obstructive Pulmonary Disease is associated with low levels of vitamin D. *Plos One*. 2012 Junio; 7(6).
18. Afzal S, Lange P, Bojesen S, FReirberg J, Nordestgaard B. Plasma 25-hydroxivitamin D, lung function and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2014; 69: p. 24-31.
19. Janssens W, Bouillon R, Carremans C, Lehouch A, Buysschaert I, Coolen J, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*. 2010; 65: p. 215-220.
20. Franco C, Paz-Filho G, Gomes P, Nascimento V, Kulak C, Boguszewski C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int*. 2009 Marzo; 20: p. 1881-1887.
21. Black P, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxivitamin D and pulmonary function in Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Clinical Investigations*. 2005; 128: p. 3792-3798.
22. Back Holmgaard D, Hagens Mygind L, Titlestad I, Madsen H, Nielsen Fruekilde P, Stenvang Pedersen S, et al. Serum vitamin D in patients with Chronic Obstructive Lung Disease does not correlate with mortality - Results from a 10-year prospective cohort study. *Plos One*. 2013 Enero; 8(1).
23. Shaheen S, Jameson K, Robinson S, Boucher B, Syddall H, Sayer A, et al. Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax*. 2011 Junio; 66: p. 692-698.
24. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2018 [cited 2018 Abril. Available from: <http://www.who.int>.
25. Janssens W, Lehouch A, Carremans C, Bouillon R, Mathieu C, Decramer M. Vitamin D Beyond Bones in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Time to Act. Pulmonary Perspective*. 2009 Enero; 179: p. 630-636.

26. Zhang R, Li B, Gao X, Tian R, Pan Y, Jiang Y, et al. Serum 25-hydroxivitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. *The American Journal Of Clinical Nutrition*. 2017 Marzo; 105(4): p. 810-819.
27. Gradillas-García A, Álvarez J, Antonio Rubio J, de Abajo F. Relación entre el déficit de vitamina D y el síndrome metabólico en población adulta de la Comunidad de Madrid. *Endocrinología y Nutrición*. 2015 Abril; 62(4).
28. Park S, Garland C, Gorham E, BuDoff L, Barret-Connor E. Plasma 25-hydroxivitamin D concentration and risk of type 2 diabetes and pre-diabetes: 12-years cohort study. *Plus One*. 2018 Abril.
29. Sluyter J, Carmargo Jr. C, Waayner D, Lawes C, Toop L, Khaw K, et al. Effect of Monthly, High-Dose, Long-Term Vitamin D on Lung Function. A randomized Controlled Trial. *Nutrientes*. 2017; 9(12): p. 1353.
30. Horniks M, Van Remoortel H, Lehouck U, Mathieu C, Maes K, Gayan-Ramirez G, et al. Vitamin D Supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. *Respiratory Research*. 2012 Septiembre; 13(84).
31. Llauger Roselló M, Pou M, Domínguez L, Freixas M, Valverde P, Valero C. Atención a la EPOC en el abordaje al paciente crónico en Atención Primaria. *Archivos de Bronconeumología*. 2011 Octubre; 47(11): p. 561-570.
32. Mahan L, Escott-Stump S, Raymond J. Krause Dietoterapia. 13th ed.: ElServier; 2012.

ANEXOS

Anexo I. Escala para medir el grado de disnea de "British Medical Reserach Conuncil" (BMRC).

3

Grado	Dificultad respiratoria
0	Ausencia de disnea, excepto al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada
2	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, debido a la dificultad respiratoria o la necesidad de pararse al andar en llano siguiendo el propio paso
3	Necesidad de pararse a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

Anexo II. Clasificación de la gravedad de la EPOC según GOLD medida por FEV₁ después de la prueba broncodilatadora.¹

Nivel de gravedad	FEV₁ broncodilatación (% del teórico)
<i>GOLD 1: Leve</i>	≥ 80 %
<i>GOLD 2: Moderada</i>	≥ 50 % y < 80 %
<i>GOLD 3: Grave</i>	≥ 30% y < 50 %
<i>GOLD 4: Muy grave</i>	< 30 %