



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
"Dr. Dacio Crespo"

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico 2014-2015

Trabajo Fin de Grado

**La carencia de vitamina D como factor de
riesgo de diferentes patologías.**

(Revisión Bibliográfica)

Alumna: Esther García Santos

Tutora: D^a. Isabel M^a Adán Mena

Junio, 2015

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN	2
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
MATERIALES Y MÉTODOS	12
DISCUSIÓN Y RESULTADOS	16
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA.....	26
ANEXOS.....	31

RESUMEN

La vitamina D es una sustancia liposoluble que presenta dos formas: colecalciferol (vitamina D3), sintetizada en la piel a través de la luz solar, y ergocalciferol (vitamina D2), presente en algunas plantas o peces. Esta revisión bibliográfica descriptiva, se centra en la relación entre el déficit de vitamina D y la aparición de enfermedades no clásicas, diferentes a raquitismo y osteomalacia. El objetivo principal de este trabajo es obtener una visión general sobre la hipovitaminosis D y su asociación con enfermedades metabólicas y cardiovasculares, neoplásicas, neurodegenerativas y otras enfermedades (autoinmunes, respiratorias, enfermedades de la piel y enfermedad renal crónica).

Se ha consultado en diferentes soportes de información y en las bases de datos Scielo, Cuiden, Lilacs, Biblioteca Cochrane Plus, Google académico, Instituto de Salud Carlos III, Biblioteca Virtual en Salud y Pubmed. Se han acotado los resultados desde el 2000 hasta el 2015, incluyendo estudios con pacientes que no presentasen raquitismo ni osteomalacia y seleccionando un total de 38 artículos.

Tras el análisis de la bibliografía se observa la existencia de investigaciones que confirman la asociación entre el déficit de vitamina D y la aparición de diversas enfermedades no clásicas. Las principales evidencias giran en torno a ciertos tipos de neoplasias y a algunas enfermedades metabólicas, como la diabetes mellitus, cardiovasculares, como la hipertensión arterial, y neurodegenerativas, como la esclerosis múltiple, la demencia o la esquizofrenia. La mayoría de los datos se basan en estudios observacionales que son útiles para generar hipótesis pero no indican causalidad, por lo que hay investigadores que niegan dicha relación al desconocer si la deficiencia de vitamina D es causa o efecto de la enfermedad. Por ello, se concluye que es necesaria la realización de más investigaciones de tipo analítico que permitan demostrar más evidencias al respecto.

Palabras clave: Vitamina D, hipovitaminosis D, enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares, neoplasias, enfermedades neurodegenerativas.

INTRODUCCIÓN

LAS VITAMINAS

A lo largo del tiempo, se han llevado a cabo numerosas investigaciones acerca de las vitaminas. Los primeros estudios que tuvieron éxito en el descubrimiento de las mismas fueron realizados por Nicolai Lunin y Gustav Von Bunge que estudiaron el desarrollo de unos ratones alimentados con una dieta artificial que contenía componentes de la leche, llegando a la conclusión de que dichos ratones presentaban problemas en su crecimiento y desarrollo. Este hecho les permitió deducir que, en la dieta utilizada, había un déficit de ciertas sustancias, desconocidas hasta entonces, que eran fundamentales en el desarrollo de los animales.

A finales del siglo XIX, Kanehiro Takaki trabajó en la erradicación del Beriberi y Christiaan Eijkman descubrió sustancias presentes en la cáscara del arroz blanco que mejoraban ciertas enfermedades en animales y humanos. En 1901, Gerrit Grijns, asistente de Eijkman, propuso que el Beriberi era consecuencia de una carencia nutricional o de una sustancia presente en algunos alimentos. En la misma época, Casimir Funk planteó que dicha enfermedad se debía al déficit de una sustancia química, presente en los alimentos, la cual permitía curar o prevenir enfermedades como el beriberi, el escorbuto, el raquitismo y la pelagra.¹

Hasta hace relativamente poco tiempo, unos 100 años, no se hablaba de dichas sustancias con un nombre concreto. Casimir Funk fue quien introdujo el término de vitamina para denominar a las sustancias esenciales que se encontraban en los alimentos. Identificó, gracias a estudios realizados con palomas, la naturaleza del componente del arroz y otros alimentos como una amina, dándole el nombre de *vitamine*, que, en 1936, Robert Williams identificaría como la tiamina (vitamina B1 en la actualidad). Casimir Funk también aisló el ácido nicotínico (hoy niacina o vitamina B3), que sirvió para curar la pelagra en años posteriores.^{1,2}

En 1912, Frederick Hopkins observó que ratas alimentadas con una dieta rica en carbohidratos, proteínas, grasas y sales minerales no crecían, a no ser que se

añadiesen ciertas cantidades de leche. Esto le llevó a concluir que en la leche se encontraban sustancias que favorecían el crecimiento, como ya planteó años antes Cornelius Adrianus, formulando una hipótesis sobre la posible relación entre ciertas enfermedades, como raquitismo y escorbuto, y el déficit de sustancias fundamentales, vitamina A y D, en la dieta. En 1929, le otorgaron el premio Nobel de Medicina, por descubrir las vitaminas que estimulaban el crecimiento, junto a Christiaan Eijkman, por el descubrimiento del compuesto antineurítico vitamin. ²

Durante el primer tercio del siglo XX, la investigación identificó a las vitaminas como compuestos esenciales para los seres humanos y algunos animales, de los cuales se necesitan ciertas cantidades para desarrollar una serie de funciones bioquímicas y que el organismo no es capaz de sintetizar, por lo que han de obtenerse a través de la dieta. Se realizaron diversos estudios nutricionales donde se distinguieron dos clases de compuestos: los que eran solubles en disolventes orgánicos apolares (vitaminas liposolubles) y los que se podían extraer con disolventes acuosos (vitaminas hidrosolubles). Finalmente, los compuestos liposolubles se clasificaron con el nombre de vitaminas A, D, E y K, mientras que los compuestos hidrosolubles se denominaron vitamina C y complejo B, que incluye la tiamina o vitamina B1, la riboflavina o vitamina B2, la niacina, el ácido pantoténico, la biotina, la vitamina B6, la vitamina B12 y el folato o ácido fólico. ^{3, 4}

Las vitaminas hidrosolubles (B y C) son aquellas que se disuelven en agua y actúan especialmente como cofactores de enzimas. La vitamina C o ácido ascórbico es un agente antioxidante que actúa como coenzima en la síntesis del colágeno. De forma general, las distintas vitaminas del complejo B son coenzimas que participan en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas, mejoran el funcionamiento del sistema inmunológico y del sistema nervioso, promueven la maduración y la división celular de los glóbulos rojos, y mantienen la salud de la piel y el tono muscular. La carencia de vitaminas hidrosolubles implica una serie de enfermedades como: escorbuto, en el caso de déficit de vitamina C; beriberi, por falta de tiamina; lesiones en la piel y sensibilidad a la luz, por carencia de riboflavina; menor resistencia a enfermedades, anemia, insomnio y pérdida de memoria, por falta de ácido fólico; y desórdenes o deficiencias a nivel hormonal, psíquico y físico, por ausencia de vitamina B12. ^{1, 5}

Las vitaminas liposolubles son compuestos hidrofóbicos transportados en la sangre en lipoproteínas o fijadas a determinadas proteínas de unión específicas. Estas vitaminas son sintetizadas por condensación de isoprenos, siendo, a su vez, la vitamina A y D precursores hormonales. Tienen diversas funciones según la vitamina de la que se trate: la vitamina A está relacionada con la visión y la diferenciación celular; la vitamina D participa en el metabolismo del calcio (Ca) y fósforo (P), y la diferenciación celular; la vitamina E, es antioxidante; y la vitamina K participa en la coagulación de la sangre. Una ausencia de estas vitaminas en la dieta o dificultades para su absorción pueden desencadenar diversas enfermedades o síndromes de deficiencia como: ceguera nocturna y xeroftalmia por falta de vitamina A; raquitismo en niños y osteomalacia en adultos por carencia de vitamina D; trastornos neurológicos y anemia hemolítica del recién nacido por insuficiencia de vitamina E; y enfermedad hemorrágica del recién nacido por escasez de vitamina K. Asimismo, un exceso en la ingesta de vitaminas A y D puede desencadenar toxicidad.⁴

LA VITAMINA D

Origen

El origen de la vitamina D parece encontrarse en algún momento hace 500 o 750 millones de años, probablemente a partir del plancton y fue transferida a lo largo de la cadena alimenticia a los peces marinos, donde se almacenó y concentró. En los estudios realizados a lo largo de la evolución del ser humano, se ha comprobado que los primeros individuos de Homo sapiens poseían una piel fuertemente pigmentada, con mayor cantidad de melanina que actúa como protector solar natural y permite proteger los depósitos de folato, adaptada a la intensa radiación ultravioleta B (UVB) y a las temperaturas elevadas por su cercanía al ecuador, por lo que se requería menor cantidad de luz solar y sustratos para llevar a cabo su homeostasis. A medida que el hombre moderno se trasladó fuera de los trópicos, se encontraba con ambientes donde recibía una irradiación UVB mucho menor durante el año, y en estas nuevas condiciones, la piel oscura contenía tanta melanina, que muy poca radiación UVB podía penetrar en la piel disminuyendo la formación de vitamina D. Nina G. Jablonski y George Chaplin han realizado numerosas investigaciones sobre estos hechos, llegando a la conclusión de que la piel blanca

se adaptaba mejor a climas fríos, donde la radiación UVB podía atravesar la piel y favorecer la formación de vitamina D, mientras que la piel oscura tenía una mejor adaptación a climas cálidos debido a la pigmentación de la misma. Por consiguiente, el ser humano ha ido evolucionando a lo largo del tiempo desarrollando una piel lo bastante clara para generar vitamina D, pero suficientemente oscura para proteger los depósitos de folato. Estos hechos y características genéticas de las distintas razas se han relacionado con el riesgo de padecer diversas enfermedades como son la osteomalacia y el raquitismo.^{1, 6}

Estructura, síntesis y regulación

La vitamina D no se considera estrictamente una vitamina, puesto que puede ser sintetizada en la piel, siendo en la mayoría de los casos su principal fuente. Sin embargo, en climas cuya exposición a la luz solar no es adecuada se requiere un suplemento de vitamina D a través de la dieta.^{4, 7}

Se puede hablar de dos tipos de vitamina D: la vitamina D3 o colecalciferol, que es la principal fuente de vitamina D en seres humanos, y la vitamina D2 o ergocalciferol. La vitamina D3 es sintetizada en la piel gracias a la acción de la luz UVB sobre el 7-dehidrocolesterol o también puede ser obtenida gracias a la ingesta de determinados alimentos, aunque se encuentra en pequeñas cantidades. Por otro lado, el ergocalciferol o vitamina D2 es sintetizado a partir del ergosterol de los hongos, por acción de la luz UVB, y las levaduras.⁷

Independientemente del origen de la vitamina D presente en el organismo (a través de la dieta o suplementos y la piel), durante su paso por el hígado es hidroxilada en posición 25. La 25-hidroxivitamina D o calcidiol pasa a nivel renal donde, por acción de la 1-alfa hidroxilasa, se convierte en 1-alfa, 25-dihidroxivitamina D o calcitriol, que es el metabolito más activo. Esta reacción es estimulada por la presencia de algunos factores como son la hormona paratiroidea, los estrógenos y la hipofosfatemia, viéndose inhibida por el calcitriol, la calcitonina, el P y el factor de crecimiento fibroblástico 23.⁸

El calcidiol es la forma circulante más abundante y el mejor indicador de una suficiencia o deficiencia de vitamina D. El calcitriol es la forma más activa de vitamina D, siendo fundamental en la homeostasis del Ca, ya que sus principales funciones están relacionadas con la regulación del metabolismo del P y Ca, y la mineralización ósea. A su vez, está asociado a la producción de insulina, modulación de las funciones presentes en los linfocitos B y T activados y prevención de enfermedades inflamatorias a nivel intestinal. ⁴

El calcidiol se encuentra en suero en concentraciones de nanogramos por mililitro (ng/ml), mientras que el calcitriol está en cantidades de picogramos por mililitro (pg/ml). La proteína que se encarga del transporte plasmático de la vitamina D y sus metabolitos es la proteína de unión a vitamina D o transcalferrina (DBP). El metabolito utilizado como marcador para evaluar el estatus de vitamina D corporal es el calcidiol, ya que incluso en situaciones de una deficiencia severa, los niveles de calcitriol se mantienen dentro de los rangos de normalidad.

La vitamina D se almacena en distintos tejidos, principalmente en el hígado, los músculos y el tejido adiposo. El hecho de que el receptor de la vitamina D y la 1-alfa hidroxilasa estén expresados en casi todos los tejidos humanos, plantea una posible relación de la vitamina D con efectos autocrinos y paracrinos. ⁸

Funciones

La función más conocida y estudiada de la vitamina D es el mantenimiento del Ca y P en niveles fisiológicos que permitan llevar a cabo funciones metabólicas, de transmisión neuromuscular y mineralización de los huesos. Para ello, el calcitriol se encarga de aumentar la absorción de Ca a nivel intestinal, disminuir la excreción de este y movilizar el depósito óseo. Cuando hay grandes cantidades de Ca disponible, la absorción realizada por el organismo se lleva a cabo de forma pasiva; mientras que, ante una situación de insuficiencia, la absorción a nivel intestinal se ve afectada por lo que se ponen en marcha los mecanismos compensadores. Por ello, durante largos periodos de déficit de Ca se ve afectado el cociente Ca/P, que participa en la mineralización ósea, produciéndose situaciones de hipocalcemia.

Otras funciones de la vitamina D están relacionadas con: la regulación de la secreción hormonal, al intervenir en la secreción de insulina del páncreas; la respuesta inmune, ya que contribuye a un correcto desarrollo de las células de defensa del organismo como los linfocitos T; y la proliferación y diferenciación celular, al encargarse de la formación de las células madre del hueso y de la maduración de las mismas. ^{4, 9}

Niveles séricos y cantidad diaria recomendada

El indicador más importante del estado nutricional de la vitamina D es la medida en suero o plasma del calcidiol. Sin embargo, en la actualidad hay discrepancias con respecto a las concentraciones séricas, asociadas al déficit, la salud ósea y el estado de salud adecuados, así como a las dosis convenientes de vitamina, generándose diferentes resultados en función de la metodología, laboratorio o ensayos utilizados. Varias sociedades científicas han propuesto como puntos de corte de normalidad para la vitamina D, dos niveles séricos de calcidiol. Por un lado, el Instituto de Medicina (IOM) de Estados Unidos (EEUU) habla de valores por encima de 20 ng/ml, mientras que, por otro lado, la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) y la Sociedad de Endocrinología de EEUU, junto con la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral, defienden cantidades por encima de 30 ng/ml. ^{8, 10} Para niveles séricos de calcidiol superiores no se encuentran suficientes datos en torno a los posibles efectos en relación con la salud, sin embargo, diversos autores consideran que cantidades por encima de 50 ng/ml pueden desencadenar efectos perjudiciales para el organismo.

10

El informe realizado por el IOM habla de la cantidad diaria recomendada (CDR) de vitamina D, refiriéndose a la ingesta mínima diaria de dicha sustancia que debe consumirse para tener un buen estado de salud. Estos valores oscilan entre: 400 UI/día para menores de 1 año, 600 UI/día para edades entre 1 y 70 años, y 800 UI/día para mayores de 70 años. Además, el IOM, la Sociedad de Endocrinología de los EEUU y la IOF, establecen una serie de suplementaciones de vitamina D para alcanzar los niveles deseados de calcidiol. Concretamente, el IOM habla de una ingesta diaria de 4.000 UI, mientras que la Sociedad de Endocrinología de los EEUU

habla de ingestas entre 1.500 y 2.000 UI diaria, y la IOF habla de suplementaciones entre 800 y 1.000 UI/día, considerando una suplementación de vitamina D hasta alcanzar las 2.000 UI en pacientes susceptibles como personas obesas, embarazadas, lactantes, con osteoporosis, exposiciones limitadas al sol o problemas de absorción.^{10, 11}

Administrar una dosis excesiva de vitamina D no parece suponer más beneficios, pero sí implica un mayor riesgo de intoxicación. Hay diversas publicaciones en las que se demuestra que es probable que sean necesarias dosis mucho más altas de 4.000 UI/día para producir intoxicación, aunque el aporte excesivo de vitamina D durante muchos meses puede provocar intoxicación por vitamina D, hipercalcemia e hiperfosfatemia. Sin embargo, estudios realizados demuestran que con dosis de hasta 10.000 UI/día no se han presentado riesgos de hipercalcemia u otras manifestaciones de toxicidad. Por todo ello, se puede afirmar que no existe una posición unánime sobre el nivel máximo de vitamina D para evitar un supuesto riesgo.¹¹

Patologías asociadas

La vitamina D es esencial para la absorción normal de Ca en el intestino. Su déficit se asocia con el raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos. Ambas son enfermedades metabólicas óseas caracterizadas por una alteración de la mineralización del hueso y del cartílago epifisario. La mineralización ósea requiere de Ca, P y vitamina D; por tanto, la enfermedad aparece como resultado de una disminución en la disponibilidad de Ca y P, o por un déficit en la absorción o activación de la vitamina D. Las principales diferencias entre ambas enfermedades son que el raquitismo afecta a niños cuyos huesos están en crecimiento, mientras que la osteomalacia se produce en adultos cuyos huesos ya están formados, siendo más común en mujeres con varios embarazos sucesivos y lactancia, lo que implicaría un mayor agotamiento del Ca y la vitamina D.

Las primeras descripciones de raquitismo fueron realizadas, en el siglo XVII, por Daniel Whistler y Francis Glisson. Tras la identificación de la vitamina D, se encontraron métodos para suplementar los alimentos desapareciendo así esta

enfermedad. Sin embargo, en los últimos años, ha habido un aumento del raquitismo nutricional como consecuencia, principalmente, de una exposición a la luz solar insuficiente y de una escasa ingesta de vitamina D. ¹

Como ya se ha mencionado anteriormente, la mayoría de los autores consideran déficit de vitamina D a niveles de calcidiol inferiores a 20 ng/ml y hablan de cierta insuficiencia de vitamina D cuando está en un rango entre 21 y 29 ng/ml. En niños, una deficiencia grave de vitamina D que persiste a lo largo de varios meses, implica una alteración del cartílago de crecimiento y una mineralización insuficiente como resultado de una absorción inadecuada de Ca, produciendo anomalías óseas típicas del raquitismo. Sin embargo, como consecuencia de los escasos estudios llevados a cabo todavía se desconocen las cifras exactas a partir de las cuales se podría hablar de raquitismo. ^{1, 4}

Las primeras observaciones escritas sobre la osteomalacia, como huesos frágiles, se remontan a la medicina árabe. En 1833, Lobstein llevó a cabo una serie de estudios cuyo objetivo eran diferenciar el raquitismo de la osteomalacia mediante el análisis de los huesos, aunque, finalmente, la descripción de los síntomas de la enfermedad se atribuye a Collineau y a Dauplais. ¹ La osteomalacia en adultos se produce por la desmineralización de la matriz ósea, especialmente en mujeres que tienen poca exposición a la luz solar y tras varios embarazos. Se considera que la osteomalacia puede ser ocasionada por una deficiencia o trastorno del metabolismo de la vitamina D, una hipofosfatemia u otras causas. ^{1, 4}

Se habla de toxicidad ante excesos de vitamina D aportada en la dieta, ya que una exposición excesiva a la luz solar no implica una intoxicación, puesto que el organismo tiene una capacidad limitada para formar el 7-dehidrocolesterol y la exposición prolongada a la luz solar está relacionada con la formación de compuestos inactivos. ^{4, 12} La hipervitaminosis D puede generar alteraciones patológicas como la calcificación excesiva de huesos y tejidos blandos como riñones, pulmones e incluso los tímpanos, y retrasos de crecimiento y mentales. ¹² Los síntomas que la persona presenta ante una intoxicación aguda, son consecuencia de la hipercalcemia e incluyen confusión, poliuria, polidipsia, anorexia,

estreñimiento, vómitos y debilidad muscular. Además, una intoxicación a largo plazo puede derivar en desmineralización ósea y dolor. ¹⁰

JUSTIFICACIÓN

Diversos estudios hacen referencia a que ingestas de vitamina D más altas de las requeridas para mantener la homeostasis del Ca se relacionan con una disminución del riesgo de resistencia a la insulina, obesidad y síndrome metabólico. Sin embargo, la ingesta actual de vitamina D parecer ser inferior a las magnitudes deseables, puesto que los alimentos utilizados no permiten alcanzar estas cifras. Un aumento de exposición a la luz solar podría contribuir a alcanzar dichos niveles pero implicaría incrementar el riesgo de padecer cáncer de piel. Del mismo modo, hay controversia sobre la asociación de niveles adecuados de vitamina D con una menor incidencia de ciertos tumores o patologías como la esclerosis múltiple, la demencia tipo Alzheimer, el ictus o la esquizofrenia. En la actualidad, hay diversas investigaciones sobre el papel que ejerce la vitamina D en relación con el riesgo de padecer o no ciertas enfermedades, siendo necesaria la realización de un estudio que trate de recopilar y sintetizar toda esta información.

Desde el campo de la enfermería, es interesante conocer las posibles relaciones del déficit de vitamina D con distintas patologías, para poder actuar en prevención a través de la suplementación de vitamina D o mediante otras recomendaciones higiénico dietéticas. Con estos conocimientos, la enfermera jugaría un papel fundamental a través de la educación sanitaria, orientada a alcanzar unos niveles más adecuados de vitamina D que protegiesen del desarrollo de diversas patologías, reforzando la función preventiva de la enfermería.

OBJETIVOS

La finalidad de esta revisión bibliográfica es ofrecer una visión general sobre la relación existente entre la carencia de vitamina D y el riesgo de padecer diversas patologías diferentes a las ya relacionadas actualmente con dicha carencia, el raquitismo y la osteomalacia.

A su vez, se busca recopilar información de diversos estudios que permitan afirmar o no dicha asociación y, por consiguiente, identificar si es necesaria la realización de más investigaciones sobre la vitamina D y sus efectos no clásicos.

Del mismo modo, se pretende conocer la necesidad o no de establecer unas pautas de suplementación de vitamina D para poder prevenir aquellas enfermedades en las que se haya demostrado la asociación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio es una revisión bibliográfica en la que se han incluido investigaciones de diversos autores utilizando para ello las principales bases de datos de bibliografía nacionales e internacionales, libros y otras publicaciones en Internet.

En primer lugar, se formula la pregunta a la cual se quiere contestar utilizando para ello el formato PICO de Sackett ¹³ (Tabla 1):

Formato PICO	
Paciente	Todos aquellos que sufran alguna patología a excepción del raquitismo y la osteomalacia.
Intervención	Conocer la relación de la carencia de vitamina D con distintas enfermedades.
Comparación	No se consideró oportuno para este estudio.
Outcome (resultado)	Relación entre la carencia de vitamina D y diversas patologías.

Tabla 1.- Formulación de la pregunta según el formato PICO de Sackett.

La pregunta resultante de la cual se partió fue: ¿Existe alguna relación entre el déficit de vitamina D y la aparición de diversas enfermedades diferentes al raquitismo y la osteomalacia?

Para la obtención de las palabras clave, se utilizaron los descriptores más apropiados (Tabla 2) en función de la búsqueda a través de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH).

Además de dichos descriptores, se han utilizado los booleanos de inserción “and”, de unión “or” y de exclusión “not”. Los limitadores o filtros que se usaron fueron: artículos publicados en el periodo de tiempo comprendido entre 2000 y 2015, tipos de documentos como artículos, tipo de estudio como revisión sistemática, y

como idioma, artículos en español e inglés. Asimismo, solo se han utilizado artículos gratuitos.

TESAUROS	
ESPAÑOL	INGLÉS
Enfermedades	Diseases
Raquitismo	Rickets
Osteomalacia	Osteomalacia
Vitamina D	Vitamin D
Colecalciferol	Cholecalciferol
Enfermedades metabólicas	Metabolic Diseases
Hipertensión	Hypertension
Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus
Obesidad	Obesity
Neoplasias	Neoplasms
Esclerosis múltiple	Multiple Sclerosis
Enfermedad de Alzheimer	Alzheimer Disease
Demencia	Dementia
Accidente Cerebrovascular	Stroke
Esquizofrenia	Schizophrenia

Tabla 2.- Tesauros en lengua española e inglesa.

Se han consultado las siguientes bases de datos de bibliografía: Scielo, Cuiden, Lilacs, Biblioteca Cochrane Plus, Google académico, Instituto de Salud Carlos III, Biblioteca Virtual en Salud y Pubmed.

De todos los artículos encontrados, tras la lectura de los títulos se hace una primera selección para desechar aquellos que no se relacionan con el objetivo de la revisión y escoger los más apropiados según su pertinencia y adecuación al tema tratado. Posteriormente, se realiza una lectura de los resúmenes y se seleccionan los artículos definitivos para esta revisión bibliográfica. Finalmente, tras la selección de dichos artículos se realiza una revisión crítica de los mismos.

Resultados de la búsqueda:

► Scielo:

Se comenzó buscando información el día 8 de Enero de 2015 a través de Scielo España, sin necesidad de aplicar filtros (Tabla 3 – Anexos). Se seleccionaron las referencias: 38, 50 y 51. El día 13 de Marzo de 2015, a través de red Scielo, se hizo una nueva búsqueda bibliográfica (Tabla 3 – Anexos). Se seleccionaron las referencias: 16, 19, 22, 34, 37, 38, 50 y 51.

► Lilacs:

Esta búsqueda se realizó los días 21 de Enero, 13 de Marzo y 15 de Marzo de 2015 (Tabla 4 – Anexos). Se seleccionaron las referencias: 16, 17, 19, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 33, 38, 47 y 51.

► Cuiden:

El día 2 de Abril de 2015 se llevó a cabo la siguiente búsqueda bibliográfica (Tabla 5 – Anexos), en la que no se han encontrado artículos que se ajusten a los objetivos señalados.

► Biblioteca Cochrane Plus

La búsqueda de artículos en esta base de datos (Tabla 6 – Anexos) comenzó el día 2 de Abril de 2015, sin necesidad de aplicar ningún filtro. Sin embargo, no se han utilizado ninguno de los artículos encontrados por falta de relación con el tema tratado.

► Biblioteca Virtual en Salud España (BVS)

La búsqueda realizada en esta base de datos (Tabla 7 - Anexos) se llevó a cabo los días 16 de Abril, 30 de Abril y 23 de Mayo de 2015.

Se seleccionaron las referencias: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 31, 33, 34, 37, 38, 39, 44, 48, 50 y 51.

► **Instituto de Salud Carlos III**

El día 19 de Mayo se realizó una primera búsqueda utilizando como palabras clave vitamina D y colecalciferol, sin necesidad de aplicar filtros y no se obtuvo ningún resultado.

► **Pubmed**

Esta búsqueda bibliográfica (Tabla 8 - Anexos) tuvo lugar los días 19 de Mayo, 23 de Mayo y 2 de Junio de 2015. Se seleccionaron las referencias: 14, 16, 18, 23, 26, 31, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 y 49.

► **Google académico**

El día 21 de Marzo de 2015 se comenzó la búsqueda (Tabla 9 – Anexos) obteniéndose como literatura gris las referencias 30 y 32.

En el conjunto de las bases bibliográficas especializadas consultadas, se han seleccionado un total de treinta y seis artículos: veinticinco revisiones, cinco estudios poblacionales de cohortes, dos estudios observacionales transversales, un estudio descriptivo, una tesis doctoral y dos metaanálisis. En la bibliografía gris se han obtenido otras dos revisiones, lo que hace un total de treinta y ocho referencias bibliográficas analizadas.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

El déficit de vitamina D es una realidad cada vez más evidente a nivel mundial que afecta a personas de cualquier edad. En los últimos años, numerosos autores han relacionado el déficit de vitamina D con enfermedades no clásicas diferentes al raquitismo y la osteomalacia. A continuación, se desarrollarán las principales patologías asociadas a la hipovitaminosis D en función de la información que ha sido recopilada y analizada a lo largo de esta revisión bibliográfica.

ENFERMEDADES METABÓLICAS

Hasta hace pocos años no se conocía la posible asociación entre el déficit de vitamina D y las enfermedades metabólicas como diabetes mellitus, obesidad, enfermedades cardiovasculares e hipertensión. Algunas investigaciones refuerzan la importancia de la suplementación de vitamina D como posible factor protector de dichas enfermedades.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) constituye una enfermedad mundialmente conocida, en la que, actualmente, se está investigando la posible asociación con la hipovitaminosis D, ya que esta vitamina desempeña un papel en la secreción normal de insulina.

En 2001, un estudio de cohortes realizado en Finlandia con 10.366 niños que recibieron 2.000 UI de vitamina D al día durante el primer año de vida mostró una disminución del 78% del riesgo de desarrollar DM tipo 1, confirmando que los suplementos de vitamina D administrados durante los primeros años de vida ejercen un papel protector frente a dicha enfermedad.¹⁴ Una revisión publicada en 2012, sobre la DM tipo 1 y los factores ambientales considera que la suplementación temprana de vitamina D puede tener un efecto protector ante el desarrollo de esta patología.¹⁵ De igual forma, Esteban Jódar y Manuel Muñoz consideran que el tratamiento con vitamina D mejora la primera fase de secreción de insulina en humanos y por tanto, que la hipovitaminosis D está asociada a un incremento en la

incidencia de DM tipo 1, reforzando la idea de que un aporte de vitamina D en los primeros años de vida ejerce un efecto protector frente a la diabetes y que su déficit supone una mayor predisposición a desarrollar DM. ¹⁶ En esta misma línea, Pablo Costanzo y Helena Salerni afirman que la deficiencia de vitamina D se asocia a un mayor riesgo de padecer DM tipo 2 y a un peor control metabólico. ¹⁷

En contraposición con las afirmaciones anteriores, el análisis de un estudio realizado en 2012 por el Institut Catalá de la Salut, llega a la conclusión de que aquellas personas con niveles más altos de vitamina D presentan una menor incidencia de DM y, aunque la suplementación de vitamina D en niños supone una reducción del riesgo de DM tipo 1, consideran que estas asociaciones no demuestran un efecto causal, por lo que son necesarios más trabajos de investigación para poder concluirlo. ¹⁸ María Jesús Romero en su revisión de diversos metaanálisis considera que la hipótesis acerca del déficit de vitamina D como factor de riesgo de DM o la suplementación con vitamina D como factor protector es consistente, sobre todo en relación con la DM tipo 2. Sin embargo, en su investigación, no encuentra evidente el posible beneficio de suplementar vitamina D como prevención de DM tipo 1, ya que considera que son necesarios más estudios que permitan comprobar dicho beneficio. ¹⁹

Obesidad

Hoy en día, la relación entre el déficit de vitamina D y el riesgo de desarrollar obesidad no está clara. Un estudio realizado en 2014, sobre la hipovitaminosis D y el síndrome metabólico, confirma que la obesidad es un factor determinante de la disminución de vitamina D. Sin embargo, no hay datos que sugieran una implicación a la inversa, desconociéndose si el déficit de vitamina D es un factor de riesgo frente a la obesidad o si la suplementación de esta vitamina podría actuar como factor protector ante esta patología. ²⁰ Esta afirmación es compartida por un estudio realizado en 2012 por el Institut Catalá de la Salut, el cual concluye que no se conoce si la hipovitaminosis D puede ser la causa o el efecto de la obesidad. ¹⁸ De igual forma, María Jesús Romero y Teresa Herrera, en sendos trabajos, consideran que su asociación con la obesidad todavía no está clara, ya que los estudios analizados señalan que los niveles de vitamina D pueden ser menores por el

almacenamiento en la grasa corporal de esta vitamina y, por tanto, no se conoce si la carencia de vitamina D puede ser una causa o efecto de dicha enfermedad.^{19, 21}

Enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial

Actualmente, se valora una importante relación entre la enfermedad cardiovascular y el déficit de vitamina D, ya que en el músculo liso vascular, en el endotelio y en los cardiomiocitos, se encuentran receptores de esta vitamina. Por ello, niveles bajos de vitamina D pueden tener impacto sobre esta patología.

Una revisión, publicada en 2014, sobre la influencia de la vitamina D en la salud humana parece confirmar que el déficit de vitamina D, la baja exposición solar y una mayor distancia al ecuador influyen en la presión arterial aumentándola, por lo que existe una asociación entre hipovitaminosis D y la aparición de enfermedades cardiovasculares.²² De igual forma, en 2010, un estudio realizado en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo (Venezuela), considera que la vitamina D tiene un importante papel en el control de la presión sanguínea y la hipertensión arterial (HTA). Este estudio parece confirmar la asociación entre una mayor exposición a la radiación UVB, lo que implica mayores niveles de vitamina D, y la mejora de la presión sanguínea, no pudiendo establecer el mecanismo exacto por el cual ocurre.²³ En esta línea, Pedro Botet a través de su análisis, en el cual confirma la existencia de una relación entre déficit de vitamina D y enfermedad cardiovascular, considera necesario seguir investigando puesto que los estudios realizados implican asociaciones pero no causalidad.²⁴ Jaume Almirall, en su estudio sobre el papel del déficit de vitamina D en la HTA y la enfermedad cardiovascular, afirma que los estudios observacionales no permiten establecer una relación causa-efecto, por lo que es posible que el déficit de vitamina D sea un marcador inespecífico de enfermedad y no la causa determinante de la misma. A pesar de ello, cree que es necesario disponer de mejores evidencias y llevar a cabo más estudios que permitan establecer esta asociación.²⁵ En consonancia con esta afirmación, se encuentra un estudio realizado en 2012 sobre la vitamina D y la HTA, en el que valores bajos de vitamina D se relacionan con mayores cifras de presión arterial, mayor riesgo de desarrollar HTA y mayor probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares. A pesar de ello, los datos que se conocen hasta ahora se basan

en su mayoría en estudios observacionales, por lo que son útiles para generar hipótesis pero no indican causalidad, por tanto, serían necesarias más investigaciones analíticas que trataran de demostrar la relación causal.²⁶

A pesar de las opiniones, como la de Inka Miñambres en su tesis doctoral, que confirman la existencia de una relación entre el déficit de vitamina D y la aparición del síndrome metabólico,²⁷ nos encontramos con otras que niegan dicha asociación. En 2013, el Hospital Regional Carlos Haya de Málaga (España) llevó a cabo un estudio poblacional de cohortes en el que, tras un seguimiento de 5 años, no encontraron relación entre déficit de vitamina D y mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas.²⁸ Del mismo modo, Emilio González y Jesús Egido, a través de un estudio de cohortes, confirman que a lo largo del periodo de seguimiento no se encontró un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico en pacientes con déficit de vitamina D, observando la necesidad de realizar nuevos estudios prospectivos y de intervención para investigar la posible relación causal entre hipovitaminosis D y el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas.²⁹

NEOPLASIAS O CÁNCER

En la actualidad, diversos autores han realizado investigaciones sobre la posible relación entre el déficit de vitamina D como factor de riesgo de desarrollar cáncer y acerca de la suplementación de vitamina D como factor protector ante esta patología. Hasta el momento solo se está relacionando esta carencia con cuatro tipos de cánceres: cáncer de colon, de mama, de próstata y linfoma.

Una revisión, publicada en 2014, sobre la influencia de la vitamina D en salud humana parece confirmar que los efectos de la vitamina D sobre el cáncer de colon, mama y próstata son beneficiosos, es decir, que niveles adecuados de vitamina D suponen un menor riesgo de desarrollar estos cánceres.²² Ariel Sánchez y Verónica González-Pardo, a través del análisis de diversas investigaciones han llegado a la misma conclusión, considerando que la deficiencia de vitamina D tiene un efecto preventivo en el caso del cáncer de colon, mama y próstata.^{30, 31} María Josefina Pozzo va más allá, ya que a través del análisis de varios estudios, hace referencia a la relación entre vivir a mayores latitudes, lo que implicaría menores niveles de

vitamina D, y su asociación con tener mayor riesgo de padecer cáncer de colon, mama y próstata.³²

Sin embargo, María Jesús Romero ha realizado una revisión sobre varias investigaciones que relacionan el déficit de vitamina D con la aparición del cáncer de colon, mama, próstata y linfoma, llegando a la conclusión de que, a pesar de los estudios realizados, no se demuestra una relación de causalidad entre la hipovitaminosis D y el riesgo de padecer cáncer.¹⁹ Del mismo modo, una investigación realizada en 2008 por la Universidad Nacional de Córdoba (Argentina), ha observado que, aunque parece que la relación entre déficit de vitamina D y aparición de cáncer puede existir, todavía no está bien establecida la causalidad entre ambas. Además, consideran que sería necesario realizar estudios de intervención para determinar si la suplementación de vitamina D podría tener un efector protector contra el cáncer y qué dosis sería suficiente para ello.³³ En relación con este hecho, un estudio realizado en 2012 por el Institut Català de la Salut, considera que los suplementos de vitamina D en personas cuyos niveles de vitamina D son adecuados no disminuyen el riesgo de cáncer y sin embargo, niveles altos pueden suponer un factor de riesgo de cáncer de próstata y esofágico.¹⁸ Finalmente, Pablo Costanzo y Helena Salerni, a través del análisis de varias investigaciones, han llegado a la conclusión de que, aunque sí parece que presentar hipovitaminosis D puede suponer un mayor riesgo de desarrollar ciertos cánceres, todavía son necesarias evidencias más sólidas para poder realizar esta afirmación.

17

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

En los últimos años, se han obtenido datos que demuestran tanto la presencia de receptores de vitamina D en la mayoría de tejidos, incluidas algunas regiones del sistema nervioso central (SNC), como la influencia en la expresión del genoma humano, por lo que su déficit se está asociando con un aumento del riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas.

Esclerosis múltiple

Desde hace unos años, se hace referencia a la teoría sobre los niveles de vitamina D como un factor determinante de la prevalencia de esclerosis múltiple (EM). En 2014, un estudio realizado sobre controversias en neurología afirma que la vitamina D tiene un efecto inmunomodulador y su deficiencia constituye un factor de riesgo para desarrollar EM. Sin embargo, todavía se desconoce el mecanismo exacto por el cual ejerce un efecto protector sobre dicha enfermedad.³⁴

George Ebers, director de un estudio realizado en 2009, afirma que la vitamina D regula un gen (HLA-DRB1*1501) relacionado con la EM, por lo que niveles adecuados de vitamina D ejercen un efecto protector frente a esta patología.³⁵ En esta misma línea, Bruce W. Hollis propone que la ingesta de suplementos de vitamina D en los periodos críticos, durante el embarazo y la infancia, disminuyen el riesgo de desarrollar EM.³⁶ Asimismo, Carol Potera, a través de su análisis, hace referencia a que una ingesta adecuada de vitamina D conlleva menores riesgos de padecer EM, sin embargo, cree que todavía no se han establecido los vínculos exactos entre vitamina D y EM.³⁷

En 2012, un estudio realizado en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (España) concluyó que la mayor exposición a radiación UVB, y por consiguiente niveles adecuados de vitamina D, tiene un efecto protector frente a la EM.³⁸ En esta misma línea, Beatriz Pozuelo y Julián Benito hacen referencia a que a mayor latitud, lo que implica menores niveles de vitamina D, hay mayor riesgo de padecer EM. Además, consideran que hay nuevos factores implicados como la edad de exposición a la vitamina D, el papel de la raza, la genética y la inmunología. Sin embargo, afirman que a pesar de los estudios prospectivos observacionales realizados, que confirman la asociación entre hipovitaminosis D y riesgo de desarrollo de EM, los estudios de intervención no llegan a ser concluyentes por lo que son necesarios nuevos trabajos que permitan corroborar este hecho.³⁹ En consecuencia con estas afirmaciones, Pablo Costanzo y Helena Salerni, a través de su investigación, hacen referencia a que una mayor distancia del ecuador y un menor tiempo de exposición solar, es decir, niveles bajos de vitamina D, son factores de riesgo de desarrollar EM. Del mismo modo, hablan de que niveles altos de

vitamina D actúan como factor protector frente a esta enfermedad, por lo que sería necesario administrar suplementos de vitamina D para mantener unos valores adecuados durante los primeros años de vida.¹⁷

Esquizofrenia

En la actualidad, existe una clara evidencia de que la vitamina D está involucrada en el desarrollo del cerebro. Recientemente, se ha sugerido que la deficiencia de vitamina D puede conducir a un mayor riesgo de enfermedad del SNC, especialmente en el caso de la esquizofrenia.

En 2004, un estudio dirigido por John McGrath, sobre los suplementos de vitamina D durante el primer año de vida y el riesgo de esquizofrenia, confirma que la prevención de hipovitaminosis D durante la vida temprana puede tener un efecto protector reduciendo la incidencia de esquizofrenia.⁴⁰ En 2009, un estudio realizado en la Universidad de Queensland (Brisbane, Australia) sobre el déficit de vitamina D como causa del desarrollo anormal del cerebro afirma que la vitamina D es un factor de riesgo en la aparición de trastornos neuropsiquiátricos.⁴¹ Otras investigaciones realizadas en 2009 y 2010, van más allá, ya que apoyan la relación entre latitudes más lejanas al ecuador y climas fríos, lo que implicaría menores niveles de vitamina D, con un mayor riesgo de esquizofrenia. Por ello, afirman que la prevalencia de esquizofrenia es más baja en los lugares cercanos al ecuador, donde hay mayor exposición al sol y en consecuencia, niveles más elevados de vitamina D.^{42, 43}

En 2014, Ghazaleh Valipour ha dirigido un metaanálisis sobre los niveles de vitamina D en relación con la esquizofrenia llegando a la conclusión de que existe una asociación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de padecer esquizofrenia. A pesar de ello, también sugiere la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorios que confirmen los hallazgos encontrados.⁴⁴

Demencias e ictus

Recientemente, se ha establecido una relación entre el aporte de vitamina D en pacientes ancianos y la prevención o enlentecimiento de la pérdida de memoria y deterioro cognitivo. En 2014, un estudio de cohortes sobre la vitamina D y el riesgo de desarrollar demencia, confirma que la hipovitaminosis D está asociada a un riesgo significativamente mayor de todos los tipos de demencia y enfermedad de Alzheimer, aunque considera necesario continuar investigando el tema.⁴⁵

En 2012, un estudio realizado en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (España) analizó la posible relación entre hipovitaminosis D y riesgo de padecer accidentes cerebrovasculares (ACVA), sin embargo, los resultados parecen considerar que el déficit de vitamina D es un factor de riesgo independiente en el desarrollo del ACVA.³⁸ Por el contrario, en 2010, un estudio transversal sobre los niveles de vitamina D, la demencia y la patología cerebrovascular confirmaba la asociación entre déficit de vitamina D y la aparición de dichas enfermedades.⁴⁶

A pesar de los estudios analizados ninguno ha confirmado de forma clara tal asociación, por lo que todos ellos consideran necesario seguir investigando para poder afirmarlo de forma evidente.^{38, 45, 46}

OTRAS ENFERMEDADES

Tras el interés que ha suscitado el papel de la vitamina D en la aparición de enfermedades no clásicas, diferentes a raquitismo y osteomalacia, se han empezado a realizar nuevas investigaciones abordando otras posibles enfermedades como son enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico), enfermedades respiratorias (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC y asma), enfermedades de la piel (psoriasis, vitiligo y rosácea) y enfermedad renal crónica. Hoy en día, estos estudios son pioneros, por lo que todavía no hay evidencias claras en cuanto a la posible asociación y se desconoce si la suplementación de vitamina D podría ejercer un efecto protector. Todos los resultados de las investigaciones consideradas, incitan a seguir investigando para

corroborar la asociación entre déficit de vitamina D y la aparición de dichas enfermedades.

Matías Maskin, en sus investigaciones sobre las enfermedades autoinmunes, considera que hay datos que sugieren que menores concentraciones de vitamina D podrían favorecer el desarrollo de lupus eritematoso sistemático (LES). Sin embargo, aún no está claro si el déficit de vitamina D precede y genera la aparición de lupus o si el LES es el que propicia la disminución de esta vitamina.⁴⁷ En esta misma línea, Pablo Costanzo y Helena Salerni plantean la necesidad de continuar investigando, ya que es un tema todavía desconocido.¹⁷ En lo referente a la artritis reumatoide, María Jesús Romera en un estudio realizado en la Universidad de Sevilla (España) considera necesario realizar más estudios que comprueben si la vitamina D participa en la aparición de este tipo de enfermedades.¹⁹

En cuanto a las enfermedades respiratorias, en 2014 un estudio realizado en el Hospital Universitario de Guadalajara (España), afirma que niveles bajos de vitamina D se asocian con una mayor probabilidad de padecer EPOC y asma.⁴⁹ En esta misma línea, Ana María Herrera confirma que niveles bajos de vitamina D se relacionan con un aumento de enfermedades respiratorias como el asma.⁴⁸ Sin embargo, ambos estudios consideran que todavía no hay evidencias que puedan confirmar tales datos por lo que es necesario seguir investigando.^{48, 49}

La posible relación entre el déficit de vitamina D y la aparición de ciertas enfermedades de la piel como la psoriasis, el vitiligo o la rosácea, está siendo investigada. A pesar de ello, se consideran necesarios más estudios ya que se desconoce si el déficit de vitamina D es la causa de estas enfermedades o si por el contrario, la aparición de las mismas tiene como consecuencia la hipovitaminosis D.
47

Por último, cabe mencionar que recientemente se ha empezado a investigar la asociación entre niveles bajos de vitamina D y riesgo de desarrollar una enfermedad renal crónica, sin embargo todavía no hay evidencias que permitan afirmar tal hecho.

50, 51

CONCLUSIONES

El déficit de vitamina D empieza a considerarse un problema de salud a nivel mundial, ya que afecta a personas de cualquier edad, sexo y raza. Como consecuencia, es necesario mantener unos niveles adecuados de vitamina D en el organismo.

Tras la revisión bibliográfica realizada acerca de la vitamina D como factor de riesgo de diversas patologías, diferentes a raquitismo y osteomalacia, se concluye que varias investigaciones confirman la asociación entre la hipovitaminosis D y el aumento de enfermedades metabólicas, cardiovasculares, neurodegenerativas y neoplásicas. Sin embargo, en contraposición hay quienes consideran que todavía no hay suficientes evidencias que permitan afirmar tal hecho.

En esta misma línea, se ha planteado si los suplementos de vitamina D podrían ejercer un papel protector frente al desarrollo de estas enfermedades, llegando a la conclusión de que algunos afirman tener evidencias que demuestran esta asociación, pero por el contrario otros piensan que la suplementación con vitamina D no tiene un efecto protector frente a la aparición de dichas enfermedades. Si se sigue investigando sobre este aspecto, sería interesante insistir en el papel de enfermería a través de la prevención y la educación sanitaria. Desde el embarazo, en la mujer, o durante los primeros años de vida, la enfermera puede ejercer una educación para la salud recomendando añadir a la dieta aquellos alimentos ricos en esta vitamina y recomendar los suplementos de vitamina D adecuados para proporcionar un efecto protector frente a las patologías en que se demuestre dicha asociación.

Para concluir, sería interesante continuar investigando este tema para conocer hasta qué punto la vitamina D está implicada en la aparición de enfermedades no clásicas, ya que podría suponer un gran avance en prevención si se demostrase el papel protector de los suplementos de vitamina D, ante el desarrollo de dichas patologías.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 – Iglesias Gamarra A, Restrepo Suárez JF, Gutiérrez Toro CE. Historia de la vitamina D. Barranquilla: Editorial Mejoras; 2008.
- 2 – Mato JM. Cien años de vitaminas. ARBOR (Mad). Extra 2011; 187: 135-9.
- 3 – Nelson DL, Cox MM. Lehninger, Principios de Bioquímica. 4ª ed. Barcelona: Omega; 2005.
- 4 – Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harper. Bioquímica Ilustrada. 29ª ed. México: McGraw-Hill; 2010.
- 5 – Cruz Hernández M. Manual de pediatría para médicos de atención primaria. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2008.
- 6 – Jablonski NG, Chaplin G. The evolution of human skin coloration. J Hum Evol (London). 2000 Jul; 39(1): 57-106.
- 7 – Alonso López C, Ureta Velasco N, Pallás Alonso CR. Vitamina D profiláctica. Rev Pediatr Aten Primaria (Mad). 2010; 12: 495-510.
- 8 – Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. Rev de Endocrinol y Metab (Buenos Aires). 2013; 50(2): 140-56.
- 9 – Alonso Álvarez A, Martínez Suárez V, Dalmau Serra J. Profilaxis con vitamina D. Acta Pediatr Esp (Barc). 2011; 69(3): 121-7.
- 10 - Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romaní de Gabriel J, Nagore E. Vitamina D: evidencias y controversias. Actas Dermosifiliogr (Mad). 2011 Oct; 102(8): 572-88.
- 11 – Jódar Gimeno E. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D: guías internacionales y nacionales. Rev Osteoporos Metab Miner (Mad). 2014; 6 suppl 1: 19-22.

- 12 – Bowman AB, Russell MR. Conocimientos actuales sobre nutrición. 8ª ed. Washington, DC: ILSI; 2003.
- 13 -- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Medicina basada en la evidencia. Cómo practicar y enseñar la MBE. 2ª ed. Madrid: Harcourt; 2001.
- 14 – Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Jäverlin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet (London)*. 2001; 358(9292): 1500-3.
- 15 – Aguirre MA et al. Diabetes mellitus tipo 1 y factores ambientales: la gran emboscada. *Rev Venez Endocrinol Metab (Mérida)*. 2012; 10(3): 122-34.
- 16 – Jódar Gimeno E, Muñoz Torres M. Sistema hormonal D y diabetes mellitus: lecciones de los activadores selectivos del receptor de vitamina D. *Endocrinol Nutr (Barc)*. 2013 Feb; 60(2): 87-95.
- 17 – Costanzo P, Salerni H. Hipovitaminosis D: afectaciones no clásicas. *Rev Argent Endocrinol Metab (Buenos Aires)*. 2009; 46(1): 3-23.
- 18 – Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, García-Algar O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 77(4): 279.e1-279.e10.
- 19 – Romero Gómez de Tejada MJ. Acciones extraóseas de la vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner (Mad)*. 2014; 6 suppl 1: 11-8.
- 20 – Miñambres I, de Leiva A, Pérez A. Hipovitaminosis D y síndrome metabólico. *Med. Clin (Barc)*. 2014; 143(12): 521-9.
- 21 – Herrera T. Vitamina D; su relación con la obesidad y la enfermedad cardiovascular. *ReNut (Lima)*. 2012; 6(2): 1063-70.
- 22 – de Oliveira V, Muller Lara G, Dutra Lourenco E, Daniele Boff B, Zirbes Stauder G. Influencia de la vitamina D en salud humana. *Acta Bioquim Clin Latinoam (La Plata)*. 2014; 48(3): 329-37.

- 23 – Querales Marvin I, Cruces ME, Rojas S, Sánchez L. Deficiencia de vitamina D ¿factor de riesgo de síndrome metabólico? Rev Med Chile (Santiago). 2010; 138(10): 1312-8.
- 24 – Botet JP. Vitamina D: ¿un nuevo factor de riesgo cardiovascular? Clin Invest Arterioscl (Barc). 2010; 22(2): 72-8.
- 25 – Almirall J. Papel del déficit de vitamina D en la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular. Hipertens Riesgo Vasc (Barc). 2010; 27(3): 89-92.
- 26 – Moyano Peregrín C, López Rodríguez F, Castilla Castellano MM. Vitamina D e hipertensión arterial. Med Clin (Barc). 2012; 138(9): 397-401.
- 27 – Miñambres Donaire I. Influencia de la vitamina D en salud humana; hipovitaminosis D y síndrome metabólico [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2013.
- 28 – González-Molero I et al. Relación entre déficit de vitamina D y aparición de síndrome metabólico. Med. Clin (Barc). 2014 Jun; 142(11): 473-7.
- 29 – González-Parra E, Egido J. Vitamina D, síndrome metabólico y diabetes mellitus. Med Clin (Barc). 2014; 142(11): 493-6.
- 30 – Sánchez A. Vitamina D: Actualización. Rev Med (Rosario). 2010; 76: 70-87.
- 31 – González Pardo V, Boland R, Russo de Boland A. Vitamina D y cáncer: acción neoplásica de la $1\alpha, 25(\text{OH})_2$ -Vitamina D₃. Medicina (Buenos Aires). 2012; 72(2): 143-9.
- 32 – Pozzo MJ. Vitamina D: Acciones no clásicas. Actual Osteol (Rosario). 2005; 1: 28-33.
- 33 – Liaudar C, Bohl L, Picotto G, Marchionatti A, Tolosa de Talamoni N. Vitamina D y Cáncer. Actual Osteol (Rosario). 2008; 4(3): 121-7.
- 34 – Toro J, Reyes S, Zamora A. Controversias en Neurología: Esclerosis Múltiple. Acta Neurol Colomb (Bogotá). 2014; 30:1, 32-48.

- 35 – Sreeram V R, Narelle J, Maugeri L, Handunnetthi M R, Lincoln SM, Orton DA et al. Expression of the Multiple Sclerosis-Associated MHC Class II Allele HLA-DRB1*1501 Is Regulated by Vitamin D. *PLoS Genet* [revista en internet] 2009 febrero [acceso 5 de mayo de 2015]; 5(2): e1000369. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1000369>.
- 36 – Hollis W B. Vitamin D Requirement During Pregnancy and Lactation. *J Bone Miner Res* (NY). 2007; 22 suppl 2: v39-v44.
- 37 – Potera C. Vitamina D regula el gen de la esclerosis múltiple. *Salud pública Mex* (Cuernavaca). 2009; 51(4): 353-4.
- 38 – Botella Romero F, Alfaro Martínez JJ, Luna López V, Galicia Martín I. Nutrición enteral en paciente neurológico ¿es suficiente el contenido en vitamina D en las fórmulas de uso habitual? *Nutr Hosp* (Mad). 2012; 27(2): 341-8.
- 39 – Pozuelo-Moyano B, Benito-León J. Vitamina D y esclerosis múltiple. *Rev Neurol* (Barc). 2013; 56(4): 243-51.
- 40 – McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Järvelin MR et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* (Amsterdam). 2004; 67(2-3): 237-45.
- 41 – Eyles DW, Feron F, Cui X, Kesby JP, Harms LH, Ko P et al. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychon Neuro endocrinology* (Oxford). 2009; 34 Suppl 1: S247-57.
- 42 – Kinney DK, Teixeira P, Hsu D, Napoleon SC, Crowley DJ, Miller A et al. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin d deficiency and infections? *Schizophr Bull* (Washington). 2009; 35(3): 582-95.
- 43 – Kaludjerovic J, Vieth R. Relationship between vitamin D during perinatal development and health. *J Midwifery Womens Health* (NY). 2010; 55(6): 550-60.

- 44 – Valipor G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrin Metab* (Springfield). 2014; 99(10): 3863-72.
- 45 – Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* (Minneapolis). 2014; 83(10): 920-8.
- 46 – Buell JS, Wson-Hughes B, Scott TM et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* (Minneapolis). 2010; 71(1): 18-26.
- 47 – Maskin M. La vitamina D, el sistema inmune y las enfermedades de la piel. *Dermatol Argent* (Buenos Aires). 2009; 15(6): 401-9.
- 48 – Herrera G AM. Vitamina D y asma: artículo de revisión. *Rev Chil Enf Respir* (Santiago). 2013; 29(3):149-54.
- 49 – García de Tena J, El Hachem Debek A, Hernández Gutiérrez C, Izquierdo Alonso JL. Papel de la vitamina D en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y otras enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol* (Mad). 2014; 50(5): 179-84.
- 50 – Bover J, Egido J, Fernández-Giláldez E, Praga M, Solozábal Campos C et al. Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología* (Mad). 2015; 35(1): 28-41.
- 51 – García-Cantón C, Bosch E, Auyanet I, Ramírez A, Rossique P, Culebras C et al. Niveles de 25 hidroxivitamina D y riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología* (Mad). 2010; 30(4): 435-42.

ANEXOS

TABLAS DE RESULTADOS DE LA BÚSQUDA

BASE DE DATOS: SCIELO ESPAÑA			
Búsqueda	Nº resultados	Nº artículos seleccionados	Nº referencia bibliográfica
Vitamina D	30	3	38 50 51
Hipovitaminosis	6		
Colecalciferol	4		
BASE DE DATOS: RED SCIELO			
Búsqueda	Nº resultados	Nº artículos seleccionados	Nº referencia bibliográfica
Vitamina D	602		
Vitamina D Filtros: colección España, Scielo Áreas Temáticas Ciencias de la Salud, idioma Español	95	4	19 38 50 51
Vitamina D AND obesidad	27	2	16 19
Colecalciferol	22	1	22
Vitamina D AND hipertensión	5		
Vitamina D AND esclerosis múltiple	4	3	34 37 38
Vitamina D AND cáncer	3	1	22
Vitamina D AND patologías	3	1	22
Vitamina D AND diabetes	1		

Tabla 3.- Resultados de la búsqueda en Scielo.

BASE DE DATOS: LILACS			
Búsqueda	Nº resultados	Nº artículos seleccionados	Nº referencia bibliográfica
Vitamina D	60.098		
Colecalciferol	11.626		
Vitamina D Filtros: texto completo, límite humanos, idioma Español	262	7	23 26 28 29 38 47 51
Vitamina D AND esquizofrenia	79		
Hipovitaminosis D	39	4	17 19 22 27
Colecalciferol Filtros: texto completo, límite humanos, idioma Español	25	2	16 22
Vitamina D AND cáncer	12	3	26 33 38
Vitamina D NOT (raquitismo or osteomalacia)	5	1	23

Tabla 4.- Resultados de la búsqueda en Lilacs.

BASE DE DATOS: CUIDEN			
Búsqueda	Nº resultados	Nº artículos seleccionados	Nº referencia bibliográfica
Vitamina D	11		
Colecalciferol	1		
Hipovitaminosis D	1		
Vitamina D OR colecalciferol	0		
Vitamina D AND diabetes mellitus	0		
Colecalciferol AND síndrome metabólico	0		
Vitamina D AND obesidad	0		
Vitamina D AND esquizofrenia	0		
Vitamina D AND cáncer	0		

Tabla 5.- Resultados de la búsqueda en Cuiden.

BASE DE DATOS: BIBLIOTECA COCHRANE PLUS			
Búsqueda	Nº resultados	Nº artículos seleccionados	Nº referencia bibliográfica
Vitamina D	43		
Colecalciferol	4		
Vitamina D AND cáncer	4		
Vitamina D AND hipertensión	2		
Vitamina D AND diabetes mellitus	1		
Vitamina D AND obesidad	1		
Vitamina D AND esquizofrenia	1		
Vitamina D AND esclerosis múltiple	1		

Tabla 6.- Resultados de la búsqueda en Biblioteca Cochrane plus.

BASE DE DATOS: BVS (IBECAS+LILCAS+MEDLINE+SCIELO)						
Búsqueda	Nº resultados	Bases de datos	Nº art. selec.	Nº referencia		
Vitamina D	92.780	Medline (90.677)				
		Lilacs (816)	5	15 19 22 23 48		
		Ibecs (527)	4	17 28 50 51		
		Scielo (727)	5	15 31 37 48 50		
		Colecalciferol	11.117	Medline (10.953)		
				Lilacs (88)	1	33
				Ibecs (50)	3	16 28 50
				Scielo (26)	2	22 38
		Colecalciferol AND cáncer	1.633	Medline (1.614)		
Lilacs (10)	2			22 33		
Ibecs (5)	1			38		
Scielo (4)	2			22 38		

BASE DE DATOS: BVS (IBECAS+LILCAS+MEDLINE+SCIELO)				
Búsqueda	Nº resultados	Bases de datos	Nº art. selec.	Nº referencia
Vitamina D AND riesgo cardiovascular	1.103	Medline (1.034)		
		Ibecs (28)	4	24 26 38 51
		Scielo (26)	3	23 38 51
		Lilacs (15)	2	17 21
Vitamina D AND hipertensión	694	Medline (651)		
		Ibecs (19)	4	25 26 28 51
		Lilacs (17)	1	21
		Scielo (7)		
Vitamina D AND esclerosis múltiple	445	Medline (429)		
		Ibecs (6)	2	38 39
		Lilacs (5)	1	22
		Scielo (5)	3	34 37 38
Vitamina D AND síndrome metabólico	245	Medline (221)		
		Lilacs (9)	1	23
		Ibecs (8)	3	20 28 29
		Scielo (7)	1	23

BASE DE DATOS: BVS (IBECAS+LILCAS+MEDLINE+SCIELO)				
Búsqueda	Nº resultados	Bases de datos	Nº art. selec.	Nº referencia
Vitamina D AND esquizofrenia	149	Medline (145)	1	44
		Ibecs (2)	1	18
		Lilacs (1)		
		Scielo (1)		
Vitamina D AND patologías	54	Scielo (21)	2	16 50
		Lilacs (20)	3	15
				21
				22
Ibecs (13)	2	26 50		

Tabla 7.- Resultados de la búsqueda en Biblioteca Virtual en Salud (BVS).

BASE DE DATOS: PUBMED			
Búsqueda	Nº resultados	Nº artículos seleccionados	Nº referencia bibliográfica
Vitamin D	63.354		
Vitamin D	18	3	18
Filtros: artículo de revisión, texto completo libre, límite humanos, idioma Español			38 39
Cholecalciferol	23.332		
Cholecalciferol	10	2	18
Filtros: artículo de revisión, texto completo, límite humanos, idioma Español			23
Vitamin D and risk of schizophrenia	55	4	40
Filtros: texto completo, límite humanos			41 42 43

BASE DE DATOS: PUBMED			
Búsqueda	Nº resultados	Nº artículos seleccionados	Nº referencia bibliográfica
Vitamin D AND dementia Filtros: texto completo, límite humanos	54	2	38 46
Vitamin D AND dementia AND stroke Filtros: texto libre completo, publicado entre 2000 y 2015, límite humanos	3	3	38 45 46
Multiple sclerosis AND Vitamin D Filtros: texto libre completo, publicado entre 2000 y 2015, límite humanos	143	3	35 38 39
Vitamin D AND multiple sclerosis Filtros: texto completo libre, límite humanos, idioma Español	5	2	38 39
Vitamin D AND diseases NOT (rickets OR osteomalacia) Filtros: artículo de revisión, texto completo, límite humanos, idioma Español	27	5	16 18 26 38 49
Vitamin D AND pregnancy Filtros: artículo de revisión, texto libre completo, publicado entre 2000 y 2015, límite humanos	75	1	36

BASE DE DATOS: PUBMED			
Búsqueda	Nº resultados	Nº artículos seleccionados	Nº referencia bibliográfica
Vitamin D levels AND schizophrenia Filtros: artículo de revisión, texto completo, límite humanos	11	2	18 44
Vitamin D AND neoplasms Filtros: texto completo libre, límite humanos, idioma Español	7	1	31
Vitamin D AND risk of type 1 diabetes Filtros: texto completo, publicado entre 2000 y 2015, límite humanos	185	1	14

Tabla 8.- Resultados de la búsqueda en PubMed.

BASE DE DATOS: GOOGLE ACADÉMICO			
Búsqueda	Nº resultados	Nº artículos seleccionados	Nº referencia bibliográfica
Vitamina D	39.900		
Vitamina D acciones no clásicas	6.190		
Colecalciferol	3.760		
Vitamina D (coleciferol) acciones no clásicas Filtros: intervalo de tiempo de 2000 a 2015, solo páginas en Español	267	2	30 32

Tabla 9.- Resultados de la búsqueda en Google académico.