

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DEL LITORAL



PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN TECNOLÓGICA EN ALIMENTOS
CARRERA DE LICENCIATURA EN NUTRICIÓN



SEMINARIO DE GRADUACIÓN:
**“Acercamiento clínico a trastornos metabólicos de origen y/o
tratamiento nutricional”**

Previa obtención del título de:
LICENCIADA EN NUTRICIÓN

TESINA:
**“ACERCAMIENTO CLÍNICO NUTRICIONAL A TRASTORNOS
METABÓLICOS DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D”**

PRESENTADO POR:
MARIELA VERÓNICA MATAMOROS GARCÍA

AÑO LECTIVO 2011 – 2012

GUAYAQUIL – ECUADOR

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecerles a todas las personas que hicieron posible mi formación universitaria, a mis profesores, mis compañeros y por sobre todo a mi familia y a mi novio quiénes estuvieron siempre desde el inicio de mi carrera apoyándome y ayudándome en los buenos y malos momentos, depositando su confianza y buenos deseos en mi, alentándome a conseguir lo que me proponga y a cumplir mi meta de ser una profesional.

DEDICATORIA

A mis padres y mis abuelos:

David Matamoros y Tania García

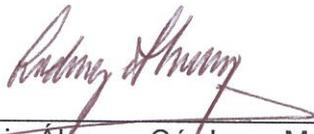
Fanny Pérez, Washington Matamoros y Mariana Camposano

Sin su apoyo nada de esto sería posible.

TRIBUNAL DE GRADUACIÓN

A handwritten signature in dark red ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the left.

Dr. Carlos Solís Sánchez, M.Sc.
Profesor del Seminario de Graduación

A handwritten signature in dark red ink, featuring a large, stylized initial 'L' and 'A' followed by a horizontal stroke.

Dr. Ludwig Álvarez Córdova, M.Sc.
Delegado de Coordinación PROTAL

DECLARACIÓN EXPRESA

“La responsabilidad del contenido de este Trabajo Final de Graduación, me corresponde exclusivamente; y el patrimonio intelectual de la misma a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DEL LITORAL.”



Mariela Verónica Matamoros García

RESUMEN

El presente trabajo recopila información útil para dar a conocer la fisiopatología, clínica y tratamiento no farmacológico y farmacológico a seguir en un paciente con deficiencia de vitamina D; el presente contenido ha sido obtenido mediante una revisión sistemática de estudios en los cuales se define a la enfermedad y se identifican las causas por las cuales se produce, guiando de manera eficaz al profesional tratante para ayudar al paciente a retomar los niveles normales de vitamina D en su organismo.

Como resultado, la herramienta brindada con este trabajo es un algoritmo que refleja la información obtenida de manera que pueda ser leída e interpretada por cualquier persona para la evaluación nutricional clínica de déficit de vitamina D, para que, de manera rápida llegue a la detección del problema, y brinde la atención primaria que el paciente con deficiencia de vitamina D requiere.

ÍNDICE

RESUMEN.....	I
ÍNDICE GENERAL.....	II
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	III
INTRODUCCIÓN.....	1
CASO CLÍNICO.....	3
CAPÍTULO 1	
Metabolismo y Fisiología de la Vitamina D	
1.1 Metabolismo de la Vitamina D.....	4
1.2 Fisiología de la Vitamina D.....	7
CAPÍTULO 2	
Deficiencia de Vitamina D	
2.1 Fisiopatología.....	9
2.2 Semiología.....	12
2.3 Diagnóstico.....	15
2.3.1 Determinación de los niveles de Vitamina D.....	16
2.3.2 Niveles de Vitamina D.....	17
CAPÍTULO 3	
Prevención y Tratamiento de la Deficiencia de Vitamina D	
3.1 Tratamiento.....	19
3.1.1 Tratamiento no farmacológico.....	19
3.2.2 Tratamiento farmacológico.....	22
3.2 Evidencia científica para el uso de suplementos de Vitamina D.....	25
3.3 Contraindicaciones del tratamiento.....	27

RESOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO.....	29
----------------------------------	----

CAPÍTULO 4

Algoritmo de evaluación nutricional y clínica de deficiencia de vitamina D.....	31
--	-----------

CAPÍTULO 5

Conclusiones y Recomendaciones

5.1 Conclusiones.....	33
5.2 Recomendaciones.....	35

ANEXOS

Anexo 1. Metabolismo de la Vitamina D

Anexo 2. Tabla de comparación de niveles de 25(OH)D₃ y múltiples factores para su deficiencia.

BIBLIOGRAFÍA

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

<i>Figura 2.1.</i> Estructura química de la vitamina D ₂ , D ₃ , y Calcitriol.....	15
<i>Tabla 3.1.</i> Lista de contenido de vitamina D en alimentos.....	21
<i>Tabla 3.2.</i> Pautas para la administración de vitamina D para mantener el estado adecuado de esta vitamina.....	23
<i>Figura 4.1.</i> Algoritmo de Evaluación Nutricional y Clínica de la Deficiencia de Vitamina D.....	32

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es un micronutriente que pertenece al grupo de las vitaminas liposolubles y que tiene como función principal la absorción de calcio y fósforo en el intestino, lo que ayuda a su fijación en los huesos y dientes. De entre las fuentes de las que puede provenir tenemos la alimentaria y los rayos ultravioleta del sol. De la primera los precursores son el 7-dihidrocolesterol de origen animal y el ergosterol de origen vegetal aunque ambos requieren de la exposición a la luz solar para iniciar la síntesis de la vitamina D.

Una de las razones principales para investigar sobre la Deficiencia de Vitamina D es el hecho de que es muy común, sin embargo debido a la falta de síntomas claros que permitan identificarla, su tratamiento por lo general se realiza en edades avanzadas cuando se presenta algún tipo de fractura ósea (cuando ya es muy tarde), y en algunos casos se presenta en niños cuyas reservas de vitamina D son muy escasas.

Como han demostrado muchos estudios, la prevalencia de deficiencia de vitamina D se presenta más acentuada en mujeres postmenopáusicas, especialmente con antecedentes de osteoporosis y fracturas, así como en hombres mayores de 50 años; sin embargo puede afectar a todo individuo que presente algún tipo de factor que le impida tener reservas de vitamina D.

El presente trabajo pretende brindar una guía de ayuda para la evaluación y tratamiento de la Deficiencia de Vitamina D en personas adultas desde el punto de vista clínico nutricional y con esto poder contribuir a la prevención de esta condición para evitar sus consecuencias posteriores.

CASO CLÍNICO

Hombre de 55 años de edad, de raza negra es referido por interconsulta del traumatólogo. Presenta una fractura de tobillo producto de una caída al salir de la bañera en la residencia para personas mayores en la que vive. Los valores bioquímicos en sangre realizados al paciente revelan un nivel de vitamina D < 10 ng/dl, calcio sérico de 8,4 mg/dl, fósforo sérico de 2,3 mg/dl, y fosfatasa alcalina de 150 UI/L; y en orina el calcio es de 30 mg/día, el fósforo de 0,3 mg/día y el clearance de creatinina de 108 ml/min. El traumatólogo también decide realizarle un densitometría ósea obteniendo una T-score de -1,5. Dentro de la entrevista nutricional el paciente revela que vive solo, que tiende a deprimirse con facilidad y por ello no sale al patio a tomar el sol con los demás, es muy poco activo, pesa 83,72 kg. y mide 1,72 m. En cuanto a su dieta dice que le gustan mucho los lácteos y las carnes rojas, pero que odia el pescado y por eso lo come sólo 1 vez a la semana. No refiere antecedentes de enfermedades óseas.

CAPÍTULO 1

1. METABOLISMO Y FISIOLÓGÍA DE LA VITAMINA D

1.1 Metabolismo de la vitamina D

Existen 2 formas de entrada de la vitamina D al organismo, la primera es mediante la exposición a los rayos UVB (ultravioleta de onda media) del sol y la segunda mediante la ingesta de esta a través de los alimentos de la dieta o de suplementos de vitamina D. Así mismo podemos citar 2 tipos diferentes de vitamina D: la D₂ (ergocalciferol) obtenida por la irradiación ultravioleta del ergosterol contenido en levaduras, y la D₃ que es fisiológica en el ser humano.

Mediante la acción solar, la vitamina se produce cuando los rayos UVB tienen contacto con la piel, convirtiendo el 7-dehidrocolesterol (precursor de vitamina D₃) que se encuentra en ella por medio de la acción térmica en pre-vitamina D₃ o colecalciferol. De la misma manera es metabolizada si ingresa al organismo de manera

alimenticia; pasando de ambas formas al hígado por medio de la circulación unida a una proteína transportadora (DBP) en donde se hidroxila con la ayuda de la enzima 25-hidroxilasa a $25(\text{OH})\text{D}_3$ o calcifediol (forma circulante de la vitamina D) que es la sustancia sérica que refleja la exposición solar así como el consumo dietario de la misma (1).

Posteriormente pasa al riñón, específicamente a la membrana plasmática de las células tubulares renales en donde el complejo $25(\text{OH})_3\text{-DBP}$ se une a la megalina (proteína que introduce el complejo en la célula), liberando la $25(\text{OH})\text{D}_3$ para que en la mitocondria y por acción de la enzima 1α -hidroxilasa, pueda sintetizar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ o calcitriol, cuya función es la de mantener la homeostasis del calcio, el cual es de importancia en funciones metabólicas, de transmisión neuromuscular y mineralización del hueso. Esto se consigue debido a que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se une a los RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand) de los osteoblastos que a su vez se unen a los RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B) de los preosteoclastos para formar osteoclastos maduros, los que liberan ácido clorhídrico y colagenasas para disolver el hueso y permitir la liberación del calcio y fósforo en la sangre. A su vez la síntesis de calcitriol puede verse aumentada al

incrementar los niveles de hormona paratiroidea como resultado de una disminución en los niveles séricos de calcio; así como también niveles séricos bajos de fosfatos pueden aumentar la producción de calcitriol.

A pesar de esto, es importante acotar que la mayoría de tejidos y células, normales o neoplásicas (músculo, corazón, cerebro, vasos sanguíneos, mama, colon, próstata, páncreas, piel y sistema inmune) poseen VDR (receptores de vitamina D) así como enzimas activadoras del calcifediol (1α -hidroxilasa), no reguladas por la PTH (hormona paratiroidea) y que también son capaces de sintetizar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Y, al igual que en el riñón, enzimas inactivadoras como la 24-hidroxilasa que cataboliza la $25(\text{OH})\text{D}_3$ y la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ para formar $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ y $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$ respectivamente y terminar con la formación de ácido calcitroico que es un compuesto biológicamente inactivo.

(Ver Anexo 1)(2)

1.2 Fisiología de la vitamina D

La función principal de la vitamina D es la de mantener los niveles de calcio sérico dentro de un rango fisiológicamente aceptable para así poder mantener la función neuromuscular, transducción, y una amplia variedad de procesos metabólicos. Si no se tiene una reserva significativa de esta vitamina, sólo absorbemos el 10 o 15% del calcio dietario; a diferencia de que cuando existe la cantidad suficiente de vitamina D, absorbemos 30 a 40% de calcio dietario.

En el intestino, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (calcitriol) actúa sobre los receptores de membrana ligándose al receptor de vitamina D (VDR), formando el complejo $1,25(\text{OH})_2\text{D-VDR}$. Este forma un heterodímero en el núcleo con el receptor de ácido retinoico (RXR) formando el complejo $1,25(\text{OH})_2\text{D-VDR-RXR}$, que se une a elementos de respuesta de vitamina D (VDRE) de múltiples genes, incluido los del canal epitelial del calcio, lo que facilita la entrada de este mineral a la célula. A su vez la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ también facilita la absorción de fósforo en el intestino; lo que ayuda a que se produzca una mineralización ósea correcta.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ también tiene otras funciones como: regulación y transcripción de genes, regulación del crecimiento y maduración

celular, inhibición de la producción de renina, e incremento en la secreción y sensibilidad de insulina.

Debido a esto, mantener los niveles adecuados de vitamina D y calcio, previene las fracturas y ayuda a mantener el estado de muchas otras funciones de nuestro organismo; así como para mantener la DMO (densidad mineral ósea) adecuada, evitar la debilidad muscular proximal y disminuir el riesgo de inestabilidad o de tambalearse.

CAPÍTULO 2

2. DEFICIENCIA DE VITAMINA D

2.1 Fisiopatología

La deficiencia de vitamina D ocurre cuando el individuo presenta una combinación de factores que llevan a la disminución de la síntesis de esta vitamina y por ende a una insuficiencia o deficiencia. En una Tabla Española elaborada a partir de una serie de estudios, se logró comparar la relación multifactorial para la deficiencia de esta vitamina, llegando en algunos casos a cifras elevadas que muestran que la deficiencia no depende únicamente de una sola causa. (Ver *Anexo 2*)(3)

Entre las causas que podrían incidir en el déficit de vitamina D podemos citar:

- La **edad**, ya que al aumentar esta, se produce una reducción de la cantidad de 7-dehidrocolesterol en la piel y por ende se reduce la producción de vitamina D (4). Como ejemplo que relaciona esto con la locación de la persona se puede citar un estudio transversal internacional realizado por Lips y cols. a 2.606 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de 18 países cuya latitud de ubicación variaba de 64°N a 38°S, en el cual encontraron que 64% de las mujeres tenían niveles de 25(OH)D < 30mg/ml, habiendo variaciones entre Latinoamérica y Medio Oriente del 54% y 82% respectivamente (5).

- **Alteraciones en la absorción intestinal** de la vitamina D entre las que se pueden mencionar el síndrome de malabsorción intestinal y tratamientos con colestiramina, así como cirugías bariátricas o gastrectomías.

- La presencia de **obesidad**, ya que es una condición que reduce la biodisponibilidad de vitamina D, al ser secuestrada por la grasa.

- Una dieta con insuficiente aporte de vitamina D.

- Tratamientos con **antiepilépticos, corticosteroides y rifampicina**, ya que estos aceleran el metabolismo de 25(OH)D (calcifediol) y 1,25(OH)₂D (calcitriol).

Otros puntos importantes a tomar en cuenta que pueden afectar la síntesis de la vitamina D son:

- La **locación del individuo**, esto se debe a que en ciertas zonas los rayos ultravioleta encargados de iniciar la síntesis de vitamina D₃ son más escasos en estaciones del año como otoño o invierno ya que la Tierra se aleja del Sol y los rayos disminuyen en forma directamente proporcional a la ubicación de la ciudad en relación al Ecuador. Adicional a esta explicación se debe de tomar en cuenta que la exposición al sol se ve disminuida por el uso de ropa más abrigada así como mayor tiempo intradomiciliario para evitar las bajas temperaturas.
- La **pigmentación de la piel** también es un factor importante ya que en aquellas pieles más oscuras la síntesis de la vitamina tiende a disminuir.

- La **vestimenta** que utilizan en ciertos países (ej. los beduinos o los musulmanes) ya que por costumbre o religión tienden a cubrir completamente sus cuerpos dificultando así el contacto de los rayos ultravioletas con la piel.
- El **uso de bloqueadores solares** que si bien ayudan a prevenir enfermedades como el cáncer de piel, disminuyen el efecto de los rayos ultravioleta; por este motivo es mejor si se toman los 5 a 15 minutos de sol diarios en aquellos horarios en los que los rayos solares son menos dañinos para la piel, pero que son efectivos para activar la síntesis de vitamina D₃.

2.2 Semiología

Cuando se produce una deficiencia de la vitamina D en el organismo, se disminuye tanto la absorción de calcio (15%) como la de fósforo (60%), lo que a su vez lleva a una disminución del calcio sérico que es detectado por los sensores de calcio (CaSR) localizados en las glándulas tiroideas, incrementando la expresión, síntesis y secreción de la hormona paratiroidea (PTH). Lo que, adicionalmente puede desencadenar los siguientes eventos:

- ❖ Disminución de la absorción de calcio en el intestino.
- ❖ Hiperparatiroidismo secundario.
- ❖ Aumento de la resorción ósea con pérdida del hueso cortical, en asociación con desmineralización ósea.
- ❖ Finalmente se produce una fractura osteoporótica.

Además de las condiciones mencionadas, la deficiencia de esta vitamina puede producir enfermedades como:

- ❖ **Raquitismo en niños:** Es una enfermedad ósea que se caracteriza por la mineralización deficiente de la masa ósea, produciendo una disminución de calcio y fosfatos en el hueso volviéndolo más frágil, blando e incapaz de soportar el peso del cuerpo, por lo que se producen:
 - Deformidades óseas como: piernas arqueadas, proyección del esternón hacia delante, protuberancias en el tórax, cráneo asimétrico, deformación en la columna (escoliosis-curvatura de la columna hacia los lados- y cifosis-joroba-) y deformidades pélvicas.
 - Dolor óseo en extremidades, columna y pelvis.

- Aumento del riesgo de fracturas.
- Complicaciones dentales: incremento en la aparición de caries, retraso en la formación dentaria, malformaciones en el esmalte y la dentina de los dientes.
- Retraso en el crecimiento y desarrollo, así como baja estatura.
- Aumento en la frecuencia de calambres musculares y pérdida de la fuerza muscular.

❖ ***Osteomalacia en adultos:*** Es el equivalente al raquitismo en los niños y se caracteriza por una mineralización deficiente de la matriz ósea causada por ingesta pobre de vitamina D o alteraciones en su metabolismo, presenta los siguientes síntomas:

- Fracturas óseas ante pequeños traumatismos.
- Debilidad muscular.
- Dolor en huesos, especialmente en la cadera.
- Entumecimiento alrededor de la boca y las extremidades.
- Ritmo cardíaco anormal.

Así como también, la deficiencia de vitamina D puede conllevar a presentar ciertas condiciones como por ejemplo:

- Osteoporosis
- Alteraciones inmunológicas, neurológicas y musculares.
- Incidencia de enfermedades cardiovasculares.
- Incremento en la incidencia de Diabetes Mellitus.
- Hipertensión arterial.

2.3 Diagnóstico

Tanto el Colecalciferol como el Ergocalciferol

(Vitamina D₃ y D₂ respectivamente) son

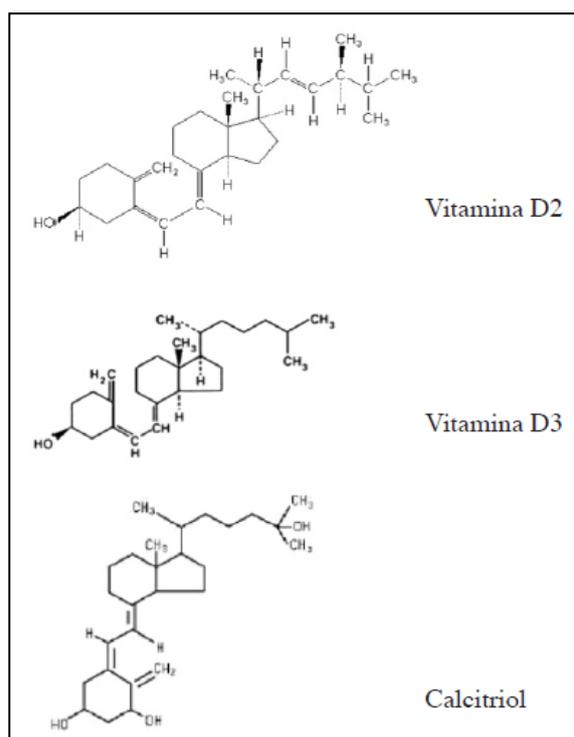
transformadas dentro del organismo en la forma

activa de la vitamina D, 1,25 (OH)₂D (calcitriol); sin

embargo y aún cuando esta es la forma en la cual

se encuentra dentro del organismo, su

Figura 2.1. Estructura química de la vitamina D₂, D₃, y Calcitriol. (6)



determinación no representa el verdadero valor de vitamina D del paciente, esto se debe a que cuando hay un déficit de esta vitamina

se desarrolla un hiperparatiroidismo secundario que induce a la producción renal de calcitriol. Para poder diagnosticar la deficiencia de vitamina D es necesario conocer los niveles séricos de 25(OH)D₃ ya que en este se refleja el valor total de vitamina D circulante en el organismo.

2.3.1 Determinación de los niveles de vitamina D

Los niveles séricos de 25(OH)D (calcifediol) pueden ser determinados mediante dos tipos de ensayos:

1. *Determinación de 25(OH)D (calcifediol) total.-*

Realizada mediante un radioinmunoanálisis (RIA) y análisis de fijación competitiva de proteínas, utilizando como fijador la proteína de unión de la vitamina D. Esta prueba actualmente se encuentra en debate debido a que los valores son muy variables de un laboratorio a otro puesto a que arrojan valores por encima de la cantidad real que tiene el individuo, lo que se debe a que no discriminan entre la 25(OH)D (calcifediol) y otros metabolitos hidroxilados de la vitamina D.

2. **Determinación de 25(OH)D₂ y 25(OH)D₃**- Realizada mediante Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y Cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (LCMS); siendo estas técnicas el patrón de oro para la cuantificación de ambas formas de la vitamina D y por ende la deficiencia o suficiencia de dicha vitamina.

2.3.2 Niveles de vitamina D

Los resultados de 25(OH)D (calcifediol) obtenidos de las pruebas se deben interpretar de la siguiente manera:

- Suficiencia: > 30 ng/ml
- Insuficiencia: 10 – 30 ng/ml; se interpreta como una condición en la cual no se evidencia sintomatología clínica pero cuyo conocimiento es de gran importancia tanto para el doctor como para el paciente.
- Deficiencia: < 10 ng/ml; es definida como la condición clínica que se manifiesta con debilidad muscular, dolor óseo y fragilidad ósea.

Aún cuando estos valores han sido establecidos como aceptables, existen estudios en los que se discuten los mismos debido a que mantenerlos iguales en todos los individuos es complicado ya que se deben de tomar muchos puntos en cuenta (tono de piel, lugar donde vive, alimentos que ingiere, etc.); además de que aún cuando se cumplan al pie de la letra todas las recomendaciones para llegar a estos valores, mantenerlos constantes en la vida diaria no sería posible.

CAPÍTULO 3

3. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D

3.1 Tratamiento

La base para su tratamiento es el aporte diario de 800-1000 UI de vitamina D₃, reduciendo el riesgo a padecer de Osteoporosis si se complementa con 1000-1200 mg de Ca dietario. Existen dos tipos de tratamientos, el *no farmacológico* y el *farmacológico*.

3.1.1 Tratamiento no farmacológico

Dentro de las fuentes de vitamina D podemos mencionar:

- ✓ **Exposición al sol:** El espectro de luz ultravioleta recomendado es de 290 a 315 nm y el individuo debe someterse a esta luz 2 o 3 veces por semana durante 5-15

minutos, dependiendo de la pigmentación de la piel, exponiendo áreas como los brazos y las piernas, o las manos, la cara y los brazos. Las horas elegidas para dicha exposición deben de ser entre las 10:00 y 15:00 durante la primavera, verano y otoño en países estacionales; y en nuestro país preferiblemente en las horas entre 8:00 y 12:00, y de 16:00 a 18:00, evitando los picos de sol que son dañinos es decir de 12:00 a 16:00. Esta exposición resultará beneficiosa para mantener proporcionar aproximadamente 10.000 UI de vitamina D lo que ayudaría a mantener los niveles séricos de 25(OH)D normales.

- ✓ **Exposición a camas de luz UVB artificial:** Las cuales si se usan por 15 minutos de lado y lado y de cuerpo entero, pueden aportar aproximadamente la misma cantidad de UI que la exposición normal al sol; especialmente en personas de piel clara. Para cualquiera de las dos opciones de exposición a los rayos UVB es imprescindible que la persona tome las debidas precauciones para evitar las quemaduras solares y de esta forma evitar los melanomas que podrían causar cáncer de piel.

✓ **Ingesta de alimentos naturales:** Siendo muy pocos los que contiene esta vitamina se recomienda ingerir: pescados grasos, aceite de hígado de bacalao, hígado de pollo, y yema de huevo; en los lácteos, derivados y carnes la cantidad aportada es muy baja.

Tabla 3.1. Lista de contenido de vitamina D en alimentos. (7)

ALIMENTO	CANTIDAD	VITAMINA D (UI)
Aceite de hígado de bacalao	1 cucharada	2300
Atún enlatado en aceite	100 gramos	236
Sardina enlatada en salsa de tomate	100 gramos	480
Ostras	6 ostras	269
Camarones, langostinos	100 gramos	152
Queso cheddar	100 gramos	12
Queso parmesano	100 gramos	28
Crema de leche	100 gramos	52
Leche fortificada (entera o descremada)	1 taza	92
Leche evaporada	1 taza	97
Yema de huevo fresco	1 huevo	25
Manteca	100 gramos	56
Margarina fortificada	100 gramos	429

- ✓ **Ingesta de alimentos reforzados:** Son aquellos alimentos naturales a los que les han añadido suplementos de vitamina D: leche, zumos de frutas, yogures, quesos y cereales.

3.1.2 Tratamiento farmacológico

- ✓ **Suplementos farmacéuticos:** Preferiblemente recomendados para aquellos grupos de riesgo como las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Estos pueden tomarse diaria, semanal, mensual o anualmente; ya sea en forma de D₂ (ergocalciferol) o D₃ (colecalfiferol). En el caso de la suplementación con D₃ se debe tener en cuenta que cada 1000 UI/día de esta vitamina dan como resultado un incremento de la 25(OH)D sérica de 10 ng/ml cuando se administra a lo largo de 3 – 4 meses; de ahí que el tratante debe tener en cuenta las condiciones de vida del paciente, su estado corporal, la cantidad de exposición al sol, el tono de la piel, la edad, etc. para poder determinar si la dosis debe ser incrementada para que pueda aportar un efecto beneficioso.

En el caso de la D₂, la administración de 1 o 2 dosis de 50.000 UI/semana repone los niveles de vitamina D en pacientes con deficiencia si se toma por 8 – 16 semanas; y para el mantenimiento de los niveles séricos de 25(OH)D > 40 ng/ml se recomienda seguir con dosis de 50.000 UI cada 1, 2 o 4 semanas. Claro está que como en el caso de la D₃, para la D₂ se deben de tener en cuenta los mismos factores ya citados en relación al paciente, y siempre se deben de verificar los niveles séricos de 25(OH)D séricos mediante exámenes de laboratorio para evitar dar suplementos en mayor o menor cantidad de la requerida por el estado del paciente (8).

Tabla 3.2. Pautas para la administración de vitamina D para mantener el estado adecuado de esta vitamina. (9)

FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS	FORMA DE LA VITAMINA D
Diaria	800 - 1000 UI ^a	Vitamina D ₃ (Colecalciferol)
Dos veces al mes	50.000 UI	Vitamina D ₂ (Ergocalciferol)
Cada cuatro meses	100.000 UI	Vitamina D ₃ (Colecalciferol)
Una vez al año	300.000 UI	Vitamina D ₃ (Colecalciferol)

^a 1 UI de vitamina D equivale a la actividad contenida en 0,025 µg de colecalciferol (6).

Actualmente en el mercado pueden también encontrarse cápsulas de 50.000 UI de Colecalciferol, que a diferencia del Ergocalciferol, es vitamina D producida por el organismo y por ende más naturalmente aceptada por el cuerpo; sin embargo en un estudio realizado por Grey *et al.* en donde se trataron a 21 pacientes que presentaban hipovitaminosis D, con 50.000 UI de D₃ semanalmente por 4 semanas y luego con 50.000 UI mensualmente por un año, se pudo demostrar que los niveles de 25(OH)D se incrementaron a 30 ng/ml partiendo de 11 ng/ml, y que luego del año terminaron en 31 ng/ml, pero que a pesar de ello no se llegaba a los niveles normales de 25(OH)D con la dosis administrada además de que luego de los 6 meses de tratamiento el incremento obtenido era mínimo; arrojando la conclusión de que aún cuando es más naturalmente aceptada por el organismo, esta forma de la vitamina como suplemento en dosis de 50.000 UI no logra conseguir el mismo efecto que el Ergocalciferol.

3.2 Evidencia científica para la utilización de suplementos de vitamina D

Existen numerosos estudios (*Ver Anexo 3*) que validan la utilización de suplementos de vitamina D y Ca para mantener una salud ósea óptima, siempre y cuando se complemente con una alimentación rica en dichos elementos; entre estos estudios se pueden citar:

- Un estudio realizado en el año 1992 por Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. y publicado en el *New England Journal of Medicine*, se consigue una reducción en el riesgo de fracturas de cadera del 51% y no vertebral del 32% en mujeres mayores que tomaban 1200 mg de Ca y 800 UI de vitamina D₃ diarios (11).
- Un estudio realizado en el año 1997 por Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. y publicado en el *New England Journal of Medicines*, se puede conseguir una disminución en el riesgo de fracturas no vertebrales del 58% tanto en hombres como en mujeres mayores de 65 años que ingerían una dieta diaria con un aporte de 600 mg de Ca y 100 UI de vitamina D, así como suplementación diaria de 500 mg de Ca y 700 UI de vitamina D₃ (12).

- Otro estudio realizado por Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A y publicado en el año de 2004 en el Journal of Bone and Mineral Research, afirma que hay un 15% de reducción de riesgo de fracturas en hombres y mujeres mayores que vivían en una residencia para personas adultas mayores a los que se les daba diariamente 1000 mg de Ca y 400 UI de vitamina D₃ (13).
- Otro estudio realizado por Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. y publicado en el 2006 en el American Journal of Medical Nutrition, en el cual se determinó que en el grupo de estudio de 9.294 pacientes se redujo el riesgo de fracturas en un 26% y en un grupo de 9.820 pacientes se redujo el riesgo de fracturas no vertebrales en un 20% si se suplementaba diariamente con 700 – 800 UI de vitamina D₃ (14).
- Un estudio realizado por Trivedi DP, Doll R, Khaw KT y publicado por el British Medical Journal en el 2003 propone que existe una reducción del 33% en las fracturas de cadera, muñeca o brazo, o de tipo vertebral cuando se administran 100.000 UI de vitamina D₃ cada 4 meses, lo que representa aproximadamente a 833 UI diarias (15).

3.3 Contraindicaciones del tratamiento

Las contraindicaciones citadas a continuación se encuentran en concordancia al tipo de tratamiento a seguir:

- *A la luz solar o rayos UVB artificiales.*- Se contraindica la exposición a los mismos en el caso de condiciones dermatológicas como: porfirias, xeroderma pigmentoso, albinismo. También ante fotosensibilizadores como: sulfonamidas, fenotiazinas, tetraciclinas, psoralenos. Adicionalmente se prohíbe o se debe de tener cuidado en aquellos pacientes que hayan padecido previamente de cualquier tipo de cáncer de piel (16).

- *Síndromes de Hipersensibilidad a la Vitamina D.*- Se presenta en algunas enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis y la tuberculosis, así como en cáncer especialmente el linfoma. Se puede confundir con toxicidad de la vitamina D, aunque su diagnóstico se realiza mediante la determinación de los niveles séricos de calcio (deben de ser elevados), la 25(OH)D (debe de estar normal o baja) y los niveles de 1,25 (OH)₂D (deben de estar elevados). Esta condición se da debido a que el tejido fuera del

riñón produce 1,25 (OH)₂D de manera irregular produciendo hipercalcemia. Es por esto que el tratante debe de evaluar primero al paciente para encontrar la causa de la hipercalcemia y luego proseguir con el tratamiento únicamente si dicha condición es leve a moderada (< 12 ng/ml), controlando siempre y a lo largo de todo el tratamiento los niveles séricos y urinarios de calcio, 25(OH)D y 1,25 (OH)₂D (17).

RESOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO

➤ Diagnóstico:

- ✓ Nivel de vitamina D ↓ (rango normal > 30 ng/ml)
- ✓ Nivel de calcio sérico ↓ (rango normal 8,5 - 10,2 mg/dl)
- ✓ Nivel de fósforo sérico ↓ (rango normal 2,4 - 4,1 mg/dl)
- ✓ Nivel de fosfatasa alcalina ↑ (rango normal 44 - 147 UI/L)
- ✓ Nivel de calcio en orina ↓ (rango normal 50 - 300 mg/día)
- ✓ Nivel de fósforo en orina ↓ (rango normal 0,4 - 1,3 g/día)
- ✓ Clearance de creatinina normal (rango normal 97 - 137 ml/min)
- ✓ T-score de densitometría ósea ↓ (rango normal > -1,0)

El paciente presenta una deficiencia de vitamina D, hipocalcemia e hipofosfatemia, ligera pérdida de masa ósea (osteopenia) y función renal normal. En cuanto a la parte nutricional, el paciente tiene un IMC de 28,3 lo que significa que tiene sobrepeso casi llegando a la obesidad. No se expone al sol por lo cual no logra obtener suficiente vitamina D para sus reservas, adicionalmente come muy poco pescado lo que representa una menor cantidad de ingesta de vitamina D; y tampoco menciona tomar algún tipo de suplemento.

➤ Tratamiento farmacológico y no farmacológico:

Se recomienda que una vez que el paciente se recupere de la fractura, realice 30 minutos de caminata diaria exponiendo brazos, manos y piernas, preferiblemente en grupo debido a su depresión, entre las 6 y 12

am o 4 y 6 pm, con esto ayudará a la disminución de su peso evitando así posibles comorbilidades además de que mejorará la absorción de vitamina D ya que debido a su peso y tono de piel la absorción de la misma es más lenta y en menor cantidad, junto a esto debe sustituir los lácteos enteros con descremados para que así su dieta siga siendo rica en calcio pero hipograsa por el excedente de peso corporal. Para facilitar y mejorar la elevación en los niveles de vitamina D se recomienda suplementar la dieta con 800 UI/día (Ver Anexo 4)(19) de vitamina D₃ (colecalfiferol) y chequeos mensuales de los niveles de vitamina D y bimensuales de la demás bioquímica hasta lograr la elevar los niveles de la misma.

Para la hipocalcemia se recomienda ingerir muchos lácteos, frutas cítricas preferiblemente comerlas enteras (naranja), postres lácteos (flan, pudín, helados cremosos, jugos fortificados, acelga, brocoli. Para la hipofosfatemia se recomienda ingerir frutos secos (nueces, almendras, etc.), tamarindo, frijoles, garbanzos, lentejas, habas, soya, queso, leche, yogur, vísceras de res y pollo, sardinas, cacao, bebidas con chocolate.

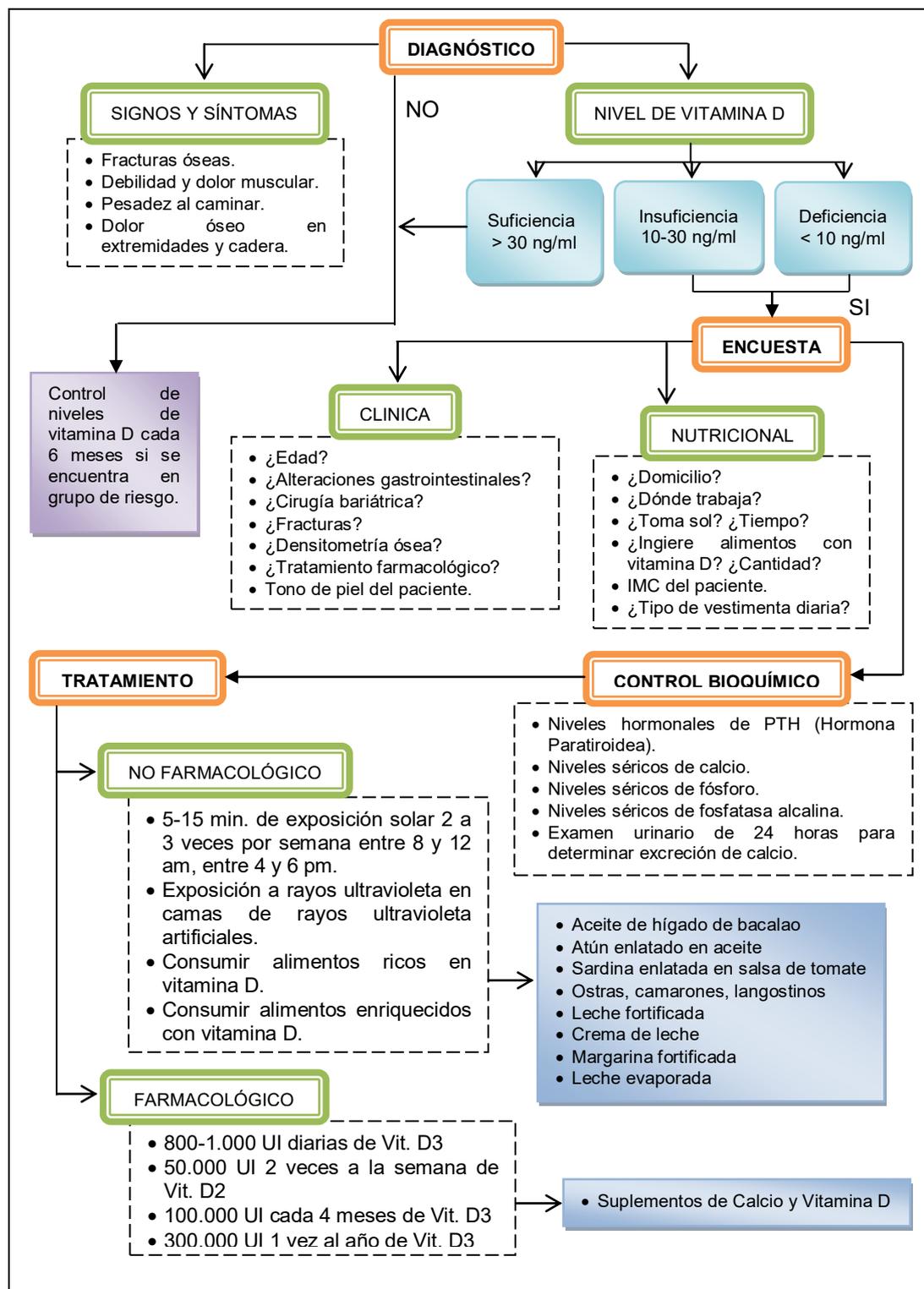
Para el tratamiento de la osteopenia es necesario cubrir tanto los requerimientos diarios de calcio así como los de vitamina D, en el caso de los alimentos ricos en fósforo es necesario no abusar de aquellos proteicos ya que limitan la absorción del calcio, otros alimentos con los que hay que tener precaución son aquellos con exceso de fibra, y aquellos con exceso de sodio ya que este facilita la excreción de calcio. Además es importante realizar ejercicios con soporte del peso para así poder favorecer al fortalecimiento de la masa ósea.

CAPÍTULO 4

4. ALGORITMO DE EVALUACIÓN NUTRICIONAL Y CLÍNICA DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D

En el siguiente algoritmo se detallan los pasos a seguir para poder diagnosticar y tratar la Deficiencia de Vitamina D; su objetivo es que pueda ser interpretado por cualquier persona para que a su vez, ésta pueda identificar la suficiencia, insuficiencia o deficiencia de vitamina D y sepa qué camino seguir de acuerdo al nivel de vitamina que tenga el paciente. Los tratamientos a los que se llegan por medio del algoritmo son tanto *no farmacológico* como *farmacológico*, los cuales serán puestos en práctica de acuerdo a la condición que presente la persona así como de sus valores bioquímicos; los cuales hay que monitorear a lo largo del tratamiento para evitar efectos secundarios en especial con el tratamiento farmacológico ya que estos efectos pueden ocasionar otro tipo de enfermedades o condiciones patológicas en la persona, lo que solo complicaría el cuadro clínico.

Figura 4.1. Algoritmo de Evaluación Nutricional y Clínica de la Deficiencia de Vitamina D



CAPÍTULO 5

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

1. La vitamina D es necesaria para la absorción del calcio dietario en el intestino en un 30-40%, por lo que su deficiencia implica una disminución al 10-15% de absorción, así como una disminución en la absorción de fósforo del 60%, produciendo serios trastornos fisiológicos como la mineralización ósea.
2. La deficiencia de vitamina D es multifactorial y depende tanto de la ingesta de la vitamina a través de la dieta como de la exposición solar diaria, por lo que si esta última es insuficiente conllevará a descensos drásticos en la cantidad de reserva de esta vitamina en el organismo originando diversas complicaciones.

3. Con la edad el 7-dehidrocolesterol de la piel disminuye, reduciendo la síntesis de vitamina D al ser su precursor, produciendo una deficiencia que debe tratarse a tiempo para evitar complicaciones más severas en las personas de edad avanzada.
4. La deficiencia de vitamina D produce raquitismo en niños y osteomalacia en adultos, esta última no sólo afecta el sistema óseo de la persona sino que además puede llegar a tener efectos notables en la condición cerebrovascular debido a que existe una deficiencia de calcio que es un regulador de la presión arterial y que con el tiempo podría convertirse en un factor mortal si se suma a la historia clínica del paciente.
5. El valor de elección para determinar una deficiencia de vitamina D es el $25(\text{OH})\text{D}_3$ o calcifediol ya que aún cuando el $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ o calcitriol es la forma circulante en el organismo que llega a las diferentes células, su valor aumenta cuando se presenta un hiperparatiroidismo secundario debido a un aumento de la hormona paratiroidea ocasionado por una disminución del calcio sérico.

5.2 Recomendaciones

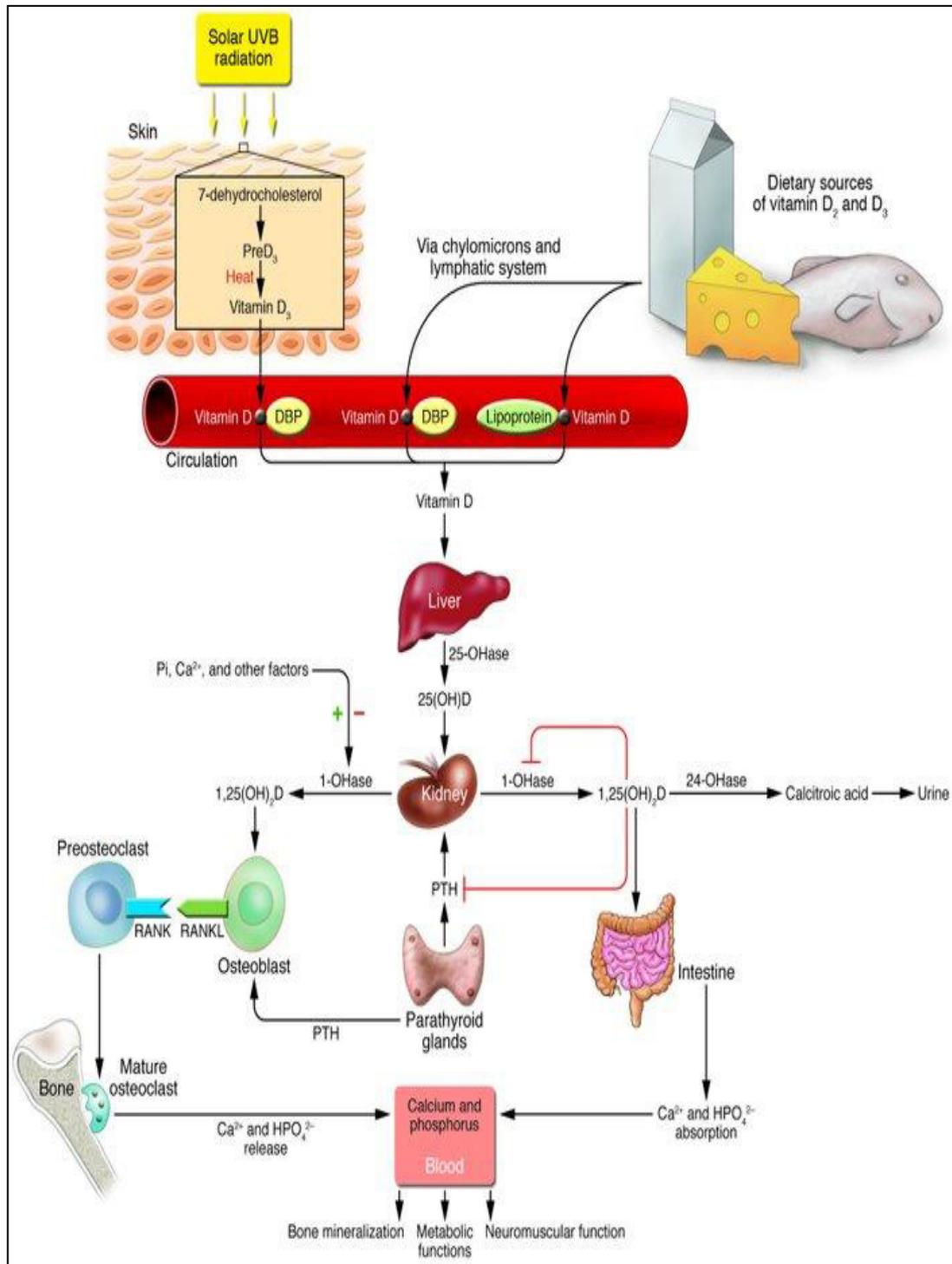
1. A futuras madres debería de dárseles suplementos de vitamina D así como una guía informativa sobre este nutriente para evitar las deficiencias del recién nacido y así poder evitar problemas a futuro.
2. Sería muy indicado que en las consultas médicas que se realizan a los niños se diera a las madres la indicación de los requerimientos de vitamina D que necesita el pequeño y el impacto que cumplir estos requerimientos tiene sobre su desarrollo y salud tanto a presente como a futuro.
3. A nivel nacional debería de darse una campaña de capacitación a profesionales de la salud y personas en general sobre la importancia que tiene la vitamina D en los diferentes procesos biológicos del cuerpo para derribar la creencia de que sólo sirve para mantener una buena salud ósea y de esta forma crear conciencia sobre su verdadera importancia en toda la población.
4. Aún cuando la dosis diaria de vitamina D debe de ser de 800-1000 UI, ésta irá siempre en dependencia de la situación del paciente (edad, tono de piel, ubicación, etc.), monitoreando regularmente

sus niveles bioquímicos de calcio, fósforo, hormona paratiroidea y vitamina D para verificar la eficacia del tratamiento y el efecto que tiene sobre el paciente.

ANEXOS

ANEXO 1

SÍNTESIS Y METABOLISMO DE LA VITAMINA D EN EL ORGANISMO



ANEXO 2

ESTATUS DE VITAMINA D, EVALUADO COMO NIVELES SÉRICOS DE 25 HIDROXIVITAMINA D (25OHD) EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

Referencia	Población estudiada	Ciudad	Estación	Edad (años)	Número	25OHD ₃ media ± DE ng/mL	Prevalencia Niveles séricos bajos 25OHD	Definición niveles séricos bajos 25OHD ng/mL	Método
Quesada 1989	Ambos sexos Casa	Córdoba 37° 6'	Primavera	27 - 49 67 - 82 70 - 85	32 32 21	22 ± 11 14 ± 6 15 ± 10	32% 68% 100%	15	CBP
Quesada 1992	Ambos sexos Casa	Córdoba 37° 6'	Primavera	20 - 59 60 - 79 > 8	81 31 17	38,0 ± 13 18 ± 14 9 ± 4,6			CBP
Mata-Granados 2008	Donantes de sangre Hombres Mujeres	Córdoba 37° 6'	Primavera	18 - 65 18 - 64	116 9	18 ± 10,5 15 ± 9,2	14% 51% 65%	10 20 30	HPLC
Mezquita-Raya 2001	Mujeres Postmenopáusicas	Granada 37° 10'	Invierno-Primavera	61 ± 7	161	19 ± 8	39%	15	RIA
Aguado 2000	Mujeres Postmenopáusicas	Madrid 40° 26'	Invierno-Primavera	47 - 66	171	13 ± 7	87% 64% 35%	20 15 10	RIA
Lips 2001	Mujeres Postmenopáusicas Osteoporóticas	España 43° 37°	Invierno-verano	64 ± 7	132	24 ± 14	41,7% 10,6	20 10	RIA
Larrosa 2001	Ambos sexos Ancianos Residencia	Sabadell 41° 35'		61 - 96	100	10,2 ± 5,3	87%	25	RIA

Vaqueiro 2006	Ambos sexos Ancianos Viven en casa	Sabadell 41° 35'	Invierno- Primavera	72 ± 5	239	17 ± 7,5	80% 17%	25 10	RIA
González- Clemente 1999	Ambos sexos Ancianos Consultas externas	Barcelona 41° 23'	Invierno- Primavera	75 ± 6	127		34,6%	10	RIA
Gómez- Alonso 2003	Ambos sexos Ancianos Casa Hombres Mujeres	Oviedo 43° 22'	Todo el año Invierno- verano	68 ± 9 68 ± 9 < 65 65 - 74 > 65	134 134	17 ± 8 17 ± 9	72% 80% 72%	18	RIA
Perez- Llamas 2008	Ambos sexos Ancianos Residencia	Murcia 37° 59'	Todo el año Otoño Invierno Primavera- verano	77 ± 8	86	20 ± 1 25 ± 15 16 ± 9	58,2%	20	RIA
Docio 1998	Niños Casa	Cantabria 43° 27'	Invierno verano	8 ± 2	43	15 ± 5 29 ± 10	31% 80%	12 20	RIA
Perez- Castrillon 2008	Ancianos ambos sexos Viven en casa Residencia	Valladolid 41° 38'	Todo el año	75 ± 85 83 ± 7	197 146	15 ± 8 17 ± 7	31 79 32 91	10 20 10 20	RIA
Quesada 2007	Mujeres osteoporóticas postmenopáusicas No Tratadas Tratadas	Toda España 43° 28'	Final de Primavera	71 ± 5 71 ± 5	190 146	22 ± 10 27 ± 11	11% 44% 76% 5% 29% 63%	10 20 30 10 20 30	HPLC

ANEXO 3

TABLA DE RESUMEN DE ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D

REFERENCIA	GRUPO DE ESTUDIO	n ^a	EDAD (Años)		TRATAMIENTO	DURACIÓN (Años)	RESULTADOS
			MEDIA	DE			
Dawson-Hughes et al., 1991	Mujeres postmenopáusicas saludables, que viven independientemente	249	62	0,5	10 µg vitamina D + 400 mg calcio	1,0	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de pérdida ósea en vértebras durante el invierno. • ↑ DMO total de la columna vertebral. • No hubo cambios en la DMO total del cuerpo.
Chapuy et al., 1992	Mujeres de edad avanzada, que viven en ancianatos o apartamentos para personas mayores	3270	84	6	20 µg vitamina D + 1200 mg calcio	1,5	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ 43% fracturas de cadera. • ↓ 32% fracturas no-vertebrales. • En un subgrupo (n=56), la DMO del fémur proximal ↑ 2,7% en el grupo de vitamina D y ↓ 4,6% en el grupo del placebo.
Chapuy et al., 1994 ^b						3,0	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ 29% en fracturas de cadera. • ↓ 24% en fracturas no-vertebrales.
Dawson-Hughes et al., 1995	Mujeres postmenopáusicas, que viven independientemente	261	64	5	2,5 µg o 17,5 µg vitamina D + 500 mg calcio	3,0	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de DMO en el cuello del fémur ↓ en el grupo de 17,5 µg (-1,06%) que en el grupo

							de 2,5 µg (-2,54%). • No hubo diferencia en la DMO de la espina dorsal.
Lips et al., 1996	Individuos saludables de edad avanzada, que viven independientemente, en ancianatos o apartamentos para personas mayores	2578 (1916 mujeres, 662 hombres)	80	6	10 µg vitamina D	2,0	• No hubo diferencia en la incidencia de fracturas. • En un subgrupo (n=248) de mujeres de ancianatos, la DMO ↑ 2,3% luego de 2 años.

DE desviación estándar; ↑ incremento, aumento; ↓ reducción, disminución.

^a Número de población del estudio.

^b El mismo estudio de Chapuy et al. de 1992, luego de 1,5 años más de tratamiento.

ANEXO 4

TABLA DE REFERENCIA PARA LA INGESTA DIETARIA DE CALCIO Y VITAMINA D

Life Stage Group	Calcium			Vitamin D		
	Estimated Average Requirement (mg/day)	Recommended Dietary Allowance (mg/day)	Upper Level Intake (mg/day)	Estimated Average Requirement (IU/day)	Recommended Dietary Allowance (IU/day)	Upper Level Intake (IU/day)
Infants 0 to 6 months	*	*	1,000	**	**	1,000
Infants 6 to 12 months	*	*	1,500	**	**	1,500
1-3 years old	500	700	2,500	400	600	2,500
4-8 years	800	1,000	2,500	400	600	3,000
9-13 years old	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
14-18 years old	1,100	1,300	3,000	400	600	
19-30 years old	800	1,000	2,500	400	600	4,000
31-50 years old	800	1,000	2,500	400	600	4,000
51-70 year old males	800	1,000	2,000	400	600	4,000
51-70 year old females	1,000	1,200	2,000	400	600	4,000
>70 years old	1,000	1,200	2,000	400	800	4,000
14-18 years old, pregnant/lactating	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
19-50 years old, pregnant/lactating	800	1,000	2,500	400	600	4,000

*For infants, Adequate Intake is 200 mg/day for 0 to 6 months of age and 260 mg/day for 6 to 12 months of age.

**For infants, Adequate Intake is 400 IU/day for 0 to 6 months of age and 400 IU/day for 6 to 12 months of age.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosen CJ, Vitamin D Insufficiency. N Engl J Med 2011; 364:248-54.
2. Holick MF, Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006; 116:2062-2072.
3. Quesada JM, Sosa M, Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner 2010; Recuperado el 20 de Octubre de 2011, de Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/Pdf/EPub/NutricionyosteoporosisCalcioyvitaminaDpdf.pdf>
4. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J, Age, vitamin, and solar ultraviolet. Lancet 1989; II(8671):1104-5.
5. Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al., The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. J Intern Med 2006; 260:245-54.
6. Miranda D, Leiva L, León JP, De la Maza MP, Diagnóstico y Tratamiento de la Deficiencia de Vitamina D. Rev Chil Nutr 2009; 36(3):269-277.
7. Licata, L. M. (s.f.). Vitamina D. Recuperado el 21 de Octubre de 2011, de Zona Diet: <http://www.zonadiet.com/nutricion/vit-d.htm>

8. Grey A, Lucas J, Horne A, et al., Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4):2122-6.
9. Momento Médico Ibero América s.l., Vitamina D 2009. Recuperado el 20 de Octubre de 2011, de http://www.faes.es/area_medica/imagenes/publicaciones/09Core_Paper_VitD_488.pdf
10. FAO's Rome Food and Nutrition Division, Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation 2002; Cap. 8:109-120.
11. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al., Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-42.
12. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al., Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337:670-6.
13. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A, Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19:370-8.
14. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett W, Dietrich T, Dawson-Hughes B, Estimation of optimal serum concentrations of 25-

hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18-28.

15. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT, Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326:469-75.
16. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, et al, Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(3):195-9.
17. Sharma OP, Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6(5):442-7.
18. Cannell JJ, Hollis B, Zasloff M, Heaney RP, Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency 2008. Recuperado el 20 de Octubre de 2011, de <http://www.wadeandersonpt.com/vitamind/articles/diagnosis-vitdd.pdf>
19. Ross C, et al. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Consensus Report of the Institute of Medicine of The National Academies 2011; 1-4.