

❖ REVISIÓN

Potencial terapéutico de la vitamina D

Therapeutic potential of vitamin D

Ferreira Alfaya FJ¹, Cura Cuevas YA², Gallego Muñoz C³.

¹Farmacéutico en Centro Penitenciario de Melilla, Melilla, España. Farmacéutico Comunitario (Farmacia Alfonso XIII), Melilla, España. ID 0000-0002-6805-0608

²Miembro de la Unidad de farmacogenética del Hospital Universitario Virgen de la Nieves, Granada, España. Investigadora Predoctoral de la Universidad de Granada, Granada, España. ID 0000-0001-5038-0708

³Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España.

Conflicto de Intereses/Competing Interest: Ninguno que declarar

Contribuciones de autoría/Author contributions: Los autores declaran que han contribuido por igual en la realización de este trabajo.

Financiación/Funding: Sin financiación

24

RESUMEN

Objetivo: Revisar la evidencia reciente sobre las aplicaciones potenciales de los suplementos farmacológicos de la vitamina D (VD) que pudieran justificar el incremento de su gasto farmacéutico, así como las dificultades que presenta estimar su utilidad terapéutica en la práctica clínica.

Metodología: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de la literatura publicada en los últimos 5 años. Las bases de datos consultadas fueron Medline y Scopus. También se consultaron fichas técnicas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la Sociedad Española de Reumatología, la Sociedad Española de

CÓMO CITAR ESTE TRABAJO/ HOW TO CITE THIS PAPER

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C. Potencial terapéutico de la vitamina D. Pharm Care Esp. 2021; 23(1):24-39

Fecha de recepción: 05/07/2020 **Fecha de aceptación:** 28/12/2020

Correspondencia: Francisco J Ferreira Alfaya

Correo electrónico: ferre1605@gmail.com

Potencial terapéutico de la vitamina D

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C.

❖ REVISIÓN

Endocrinología y Nutrición, el Colegio Americano de Reumatología y el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos.

Resultados: Se han detectado nuevas localizaciones de receptores específicos de VD como en enterocitos, islotes pancreáticos o túbulos distales renales, que parecen tener un papel central en funciones no relacionadas con el metabolismo del calcio. Estudios recientes relacionan el estado en VD con beneficios en procesos inmunitarios, inflamatorios de carácter crónico, infecciosos o sobre la salud cardiovascular o neurológica. Las peculiaridades metabólicas de la VD actualmente son una limitación para establecer un consenso sobre qué rango analítico en suero es más adecuado y representan una debilidad en los ensayos clínicos que valoran nuevas terapias basadas en la VD.

Conclusión: No se ha alcanzado una relación causal consistente entre la suplementación con VD y sus beneficios recientemente atribuidos. Es necesario superar las barreras analíticas para conferir mayor confianza a las recomendaciones sobre su valores óptimos y mayor evidencia a sus ensayos clínicos.

Palabras Clave: *Vitamina D; biomarcador; hueso, inflamación; inmunología; enfermedades neurológicas; enfermedades cardiovasculares; síndrome metabólico y cáncer.*

ABSTRACT

Aim: To review recent evidence in relation to the potential applications of vitamin D (VD) pharmacological supplements, that could justify the increase in their pharmaceutical spending, as well as the difficulties in estimating their therapeutic utility in clinical practice.

Methods: A bibliographic search of clinical trials, observational studies, reviews and meta-analysis published in the last 5 years, in Medline and Scopus has been carried out. Data sheets from the Spanish Agency of Medicines and Health Products, Spanish Society

Potencial terapéutico de la vitamina D

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C.

❖ REVISIÓN

of Rheumatology, Spanish Society of Endocrinology and Nutrition, the American College of Rheumatology and the U.S. Preventive Task Force, were also consulted.

Results: New locations of specific VD receptors have been detected in enterocytes, pancreatic islets, and distal renal tubules, which appear to play a central role in functions unrelated to calcium metabolism. Recent studies, associate VD status with benefits in immune, chronic inflammatory or infectious processes, and in cardiovascular or neurological health. Metabolic peculiarities of VD currently represent a limitation for the establishment of a therapeutic serum analytical range consensus, and also appears to be a weakness in clinical trials that evaluate potential new VD-based therapies.

Conclusion: A consistent causal relationship between VD supplementation and its newly attributed therapeutic benefits has not been achieved. Analytical barriers need to be overcome in order to give greater confidence to recommendations of VD optimal values and to ensure a higher level of evidence for future clinical trials

Keywords: *vitamin D; biomarker; bone; inflammation; immunology; neurological diseases; cardiovascular diseases; metabolic syndrome; cancer.*

INTRODUCCIÓN

En los últimos años cada vez son más los estudios que relacionan a la vitamina D (VD) con funciones diferentes al metabolismo del calcio, reconociéndose un rol crítico en múltiples trastornos, especialmente en patologías crónicas que cursan con inflamación¹. Su principal forma circulante es el metabolito 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D), aunque no es el metabolito más activo, es el más empleado para estimar la vitamina D, debido a que refleja mejor la capacidad de respuesta endógena y cuenta con una vida media mayor²⁻⁴.

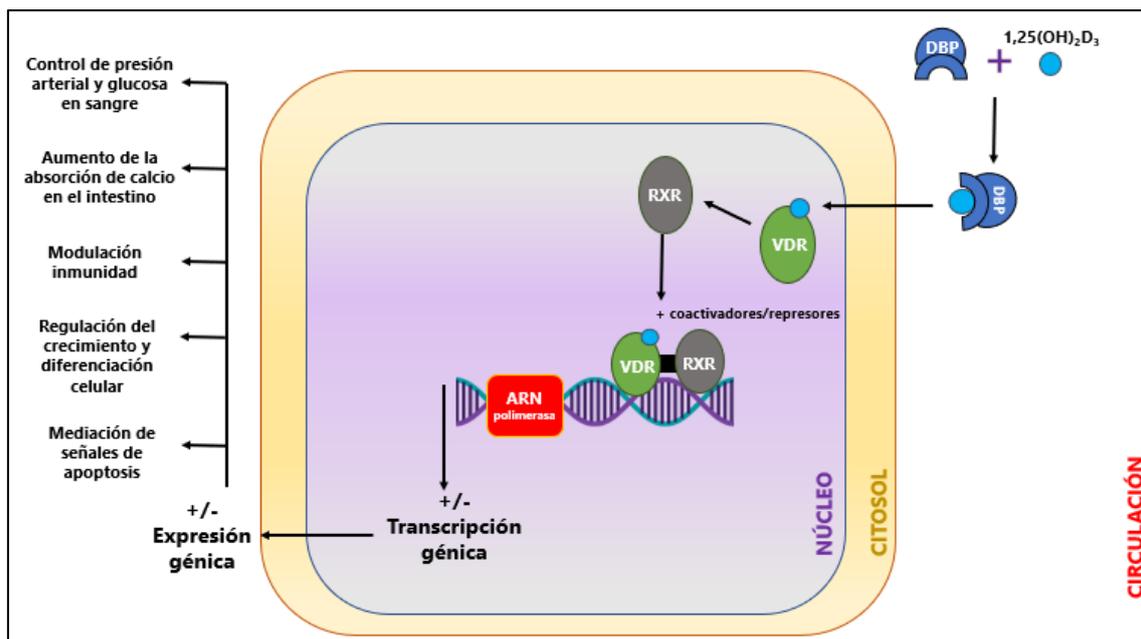
El descubrimiento de nuevas localizaciones de receptores específicos, los Vitamin D Receptor (VDR) ha despertado un nuevo interés por la VD (5). Gracias a su

Potencial terapéutico de la vitamina D

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C.

❖ REVISIÓN

liposolubilidad, la VD penetra en las células para alcanzar el núcleo regulando la expresión de genes y acciones biológicas (Figura 1)^{1,5}. Los VDR son abundantes en tejidos óseo, intestinal, islotes de Langerhans, células epiteliales tubulares renales, células inmunológicas, osteoblastos y condrocitos, en cambio, en tejidos cardíaco o muscular son inexistentes⁵⁻⁷. Su implicación en la regulación de más de 200 genes, abren la posibilidad de nuevas líneas de investigación sobre la función de VD en diversos tejidos^{6,8}.



DBP: Proteína de unión a vitamina D; VDR: receptor de vitamina D; RXR: Receptor Nuclear X Retinoide⁵.

Figura 1: Activación de VDR y efectos de VD.

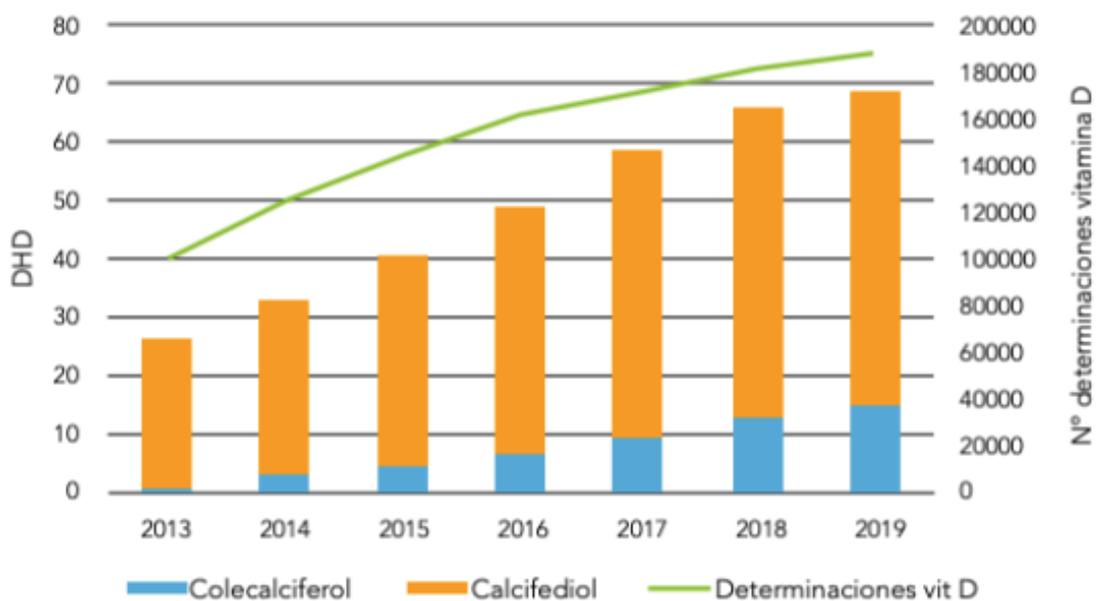
A pesar de que la principal vía de obtención de VD es la síntesis cutánea, la prevalencia de hipovitaminosis D también es alta en las regiones del sur de Europa. Esta situación

Potencial terapéutico de la vitamina D

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C.

❖ REVISIÓN

ha enfatizado aún más la necesidad de instaurar estrategias como el empleo de suplementos para abordar esta deficiencia con carácter de pandemia⁹.



* DHD: Dosis Diaria Definida/1.000 Habitantes/día. *Fuentes: Osakidetza y Servicio de Prestaciones Farmacéuticas de la Dirección de Farmacia¹¹.

Figura 2: Evolución de las determinaciones de VD en suero realizadas en la Comunidad Autónoma del País Vasco y prescripciones de suplementos de VD expresado en DHD.

Actualmente, el interés por la suplementación de VD va más allá de sus funciones calcémicas, pues niveles deficientes de VD han sido relacionados con enfermedades inmunológicas, procesos infecciosos, enfermedades cardiovasculares y patologías neuropsicológicas¹. El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos (U.S Preventive Task Force) indica que la corrección de la deficiencia de VD tendría como

Potencial terapéutico de la vitamina D

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C.

❖ REVISIÓN

resultados: menor morbimortalidad, mejor salud ósea y beneficios extraesqueléticos (prevención de infecciones o enfermedades autoinmunes)¹⁰.

Tanto la insuficiencia generalizada de VD mostrada por estudios observacionales (EO)⁹, como la evidencia reciente de su implicación en diversos procesos fisiológicos, han motivado el aumento de determinaciones de VD y el empleo de sus suplementos farmacológicos para corregir deficiencias¹¹. Por ejemplo, en País Vasco (Figura 2), las determinaciones de VD se han duplicado desde 2013 a 2019, convirtiéndose en uno de los parámetros más solicitados y la tercera analítica en gasto (1.168.495 €). Además, el consumo de suplementos financiados en monoterapia pasó de 40 a 75 DHD (Dosis Diaria Definida/1.000 Habitantes/día)¹¹.

En contraste, la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) emitió una alerta sobre casos de hipercalcemia por sobredosificación en adultos y en pediatría¹².

Este trabajo revisa la evidencia reciente del potencial terapéutico la suplementación con VD en múltiples patologías, así como las barreras analíticas para valorar su efecto farmacológico.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de la evidencia disponible en las bases de datos de Medline y Scopus desde el 2 al 12 de junio de 2020, para cada una de las patologías que recientemente han sido relacionadas con la VD y aspectos relacionados con la estimación de su capacidad terapéutica. No se aplicaron restricciones por idioma. Se excluyeron artículos que trataran experimentación animal. Se incluyeron ensayos clínicos (ECAS), EO, revisiones y metaanálisis. Se seleccionaron exclusivamente artículos publicados después de 2015.

Potencial terapéutico de la vitamina D

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C.

❖ REVISIÓN

Las palabras claves empleadas fueron “vitamin D”, “biomarker”, “bone”, “inflammation”, “immunology”, “neurological diseases”, “cardiovascular diseases”, “metabolic syndrome” y “cancer”.

También se consultaron fichas técnicas de la AEMPS, la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Potencial terapéutico

Salud ósea

Valores séricos de 25(OH)D inferiores a 30 nmol/L se considera riesgo de raquitismo y osteomalacia, no obstante, esta relación con la osteoporosis no es clara¹³. La suplementación con VD es necesaria antes de comenzar tratamiento antirresortivo con bifosfonatos, para evitar hipocalcemia sintomática como efecto secundario¹⁴. La SER recomienda la suplementación de calcio y VD porque prácticamente todos los estudios coinciden en su eficacia cuando se administran de forma conjunta, además, en su documento de “recomendaciones sobre la osteoporosis” recomienda la suplementación en: pacientes mayores de 65 años con riesgo de fractura, pacientes con exposición solar limitada, casos de deficiencia de VD y aporte de calcio insuficiente (menos de 700-800 mg diarios), con un grado de evidencia D en la escala SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)¹⁵. Por el contrario, un metaanálisis reciente, que incluyó 33 ECAs con un total de 51.145 pacientes mayores de 50 años, concluyó que parece inadecuado continuar con el uso generalizado de suplementos de VD, pues no hubo una asociación significativa entre la suplementación de VD respecto al placebo para la disminución de fracturas ($p=0.87$)¹⁶.

Potencial terapéutico de la vitamina D

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C.

❖ REVISIÓN

Igualmente, un ECA doble ciego de tres años que contó con 311 adultos sanos sin osteoporosis, de 55 a 70 años, con niveles de 25(OH)D comprendidos entre 30 y 125 nmol/L, evaluó los efectos de diferentes dosis diarias de VD (400 UI 4000 UI y 10000 UI) sobre la densidad mineral ósea (DMO) y la fuerza ósea (FO). Se halló una relación dosis-respuesta negativa en la DMO en el radio y en la tibia ($p < 0.001$ para ambos), mientras en la FO no se encontró ninguna diferencia significativa para la tibia ($p = 0.06$) ni radio ($p = 0.12$)¹⁷.

Procesos inflamatorios

La VD está implicada en el mantenimiento de los niveles normales de especies reactivas de oxígeno, por tanto, un buen estado de VD se ha asociado a la reducción de la extensión de patologías que cursan con inflamación y estrés oxidativo. Las intervenciones con VD han mostrado efectos beneficiosos en psoriasis y dermatitis atópica (DA)¹⁸. Un metaanálisis que contó con 4 ECAs que compararon la gravedad de los síntomas de DA en un grupo tratado con VD respecto al placebo, mostró un beneficio significativo para la VD, al reducir de la gravedad de los síntomas ($p = 0.0004$)¹⁹.

Su papel inmunomodulador se ha relacionado con la respuesta asmática. Un análisis retrospectivo reciente con 92 pacientes adultos asmáticos examinó los niveles séricos de 25(OH)D y las probabilidades de exacerbaciones de la enfermedad durante 5 años. La suficiencia de VD se asoció significativamente con una disminución de crisis asmáticas ($p = 0.002$) y visitas a urgencias ($p = 0.023$). Sin embargo, los resultados aún no respaldan inequívocamente este efecto con la suplementación de VD²⁰.

Estudios señalan que la VD tiene efecto protector sobre la barrera intestinal mejorando la inmunidad innata y modulando la inmunidad adaptativa. La prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es mayor que en la población general, y niveles bajos de VD se relacionan con complicaciones de la enfermedad²¹. Sin embargo, la suplementación de 1200 UI/día durante un año no

Potencial terapéutico de la vitamina D

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C.

❖ REVISIÓN

obtuvo significación estadística respecto al placebo ($p < 0,06$) en un ECA controlado con placebo de 94 pacientes con EII²¹.

Sistema inmunitario

Las infecciones virales respiratorias y las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en pacientes con hipovitaminosis D según EO^{22,23}. Estudios *in vitro* aportan evidencia de que sus metabolitos participan en la expresión de citocinas proinflamatorias²⁴. Las células epiteliales, monocitos y macrófagos expresan constitutivamente VDR que influyen profundamente en la inmunidad. Esto podría ser importante en el contexto de COVID-19 grave, pues se manifiesta con una inflamación descontrolada conocida como “tormenta de citoquinas”²⁵. Un estudio retrospectivo de 216 pacientes con COVID-19 y 197 participantes controles encontró una deficiencia de VD en el 82,2% en pacientes de COVID-19 y en el 47,2% en los controles ($p < 0,0001$), la estancia hospitalaria fue más prolongada en pacientes con niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 50 nmol/L²⁶.

Un metaanálisis de 25 ECAs con un total de 10993 pacientes, que estudió la relación de la administración de suplementos de VD con la incidencia de infecciones respiratorias, halló que la suplementación redujo el riesgo; mostrando un efecto protector ($p = 0,003$), más notable en aquellos pacientes con una deficiencia grave. La evidencia obtenida no fue suficiente para afirmar que el empleo de suplementos de VD por sí mismos es una indicación probada para la prevención de la infección²⁷.

Lee YH et al. en un metaanálisis de 15 estudios que incluyó un total de 1.143 pacientes con artritis reumatoide y 963 controles, encontró que en el grupo con la enfermedad el nivel sérico de VD fue más bajo que en el control ($p = 0,023$). También mostraron como el nivel de VD se correlaciona inversamente con la exacerbación de la enfermedad estimada en puntuación clinimétrica DAS28 ($p = 1,8 \times 10^{-5}$)²⁸.

Potencial terapéutico de la vitamina D

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C.

❖ REVISIÓN

Salud cardiovascular

La deficiencia de VD se considera un factor de riesgo predictor de accidentes cardiovasculares, también está vinculada con hipertensión arterial, diabetes y dislipidemias²⁹. La VD también ha mostrado su efecto vasoprotector al mejorar la función endotelial y reducir el riesgo de aterosclerosis^{18,29,30}.

Estudios observacionales encontraron, que bajos niveles séricos de 25(OH)D se asocian con un aumento de la presión arterial y de la actividad del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAS)³⁰.

Un ECA doble ciego controlado con placebo que contó con 84 pacientes con hipovitaminosis D ≤ 30 nmol/L con sobrepeso y sin hipertensión no encontró resultados consistentes sobre los efectos de la VD sobre el sistema RAS y desarrollo de hipertensión tras 8 semanas, a pesar de que los niveles medios de 25(OH)D aumentaron de 36,75 a 75,75 nmol/L en el grupo suplementado ($p < 0,0001$)³¹.

En otro EO que incluyó 712 historias clínicas de pacientes obesos, el síndrome metabólico (SM) fue detectado en el 40.5%, en los cuales, los niveles séricos de 25(OH)D fueron más bajos que en los pacientes sin SM ($p < 0,001$). Además, los niveles séricos de 25(OH)D se correlacionaron inversamente con triglicéridos, circunferencia de la cintura y glucemia en ayunas ($p < 0,05$)³². Por el contrario, un ECA con 200 pacientes hipertensos y bajas concentraciones séricas de 25(OH)D (< 75 nmol/L) estudió los efectos de la suplementación con VD sobre la presión arterial y factores de riesgo cardiovascular y no se observaron efectos beneficiosos con la suplementación sobre la presión arterial sistólica de 24 horas ($p = 0,712$). Se concluyó que la suplementación con VD no es eficaz para minimizar factores de riesgo cardiovascular³³.

Enfermedades neurológicas

La VD actúa como neuroesteroide siendo fundamental para el desarrollo cerebral³⁴. La asociación entre deficiencia de VD con un amplio espectro de enfermedades

Potencial terapéutico de la vitamina D

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C.

❖ REVISIÓN

neurodegenerativas, como la esclerosis múltiple, demencia, la enfermedad de Parkinson y Alzheimer se ha visto respaldada en ensayos *in vitro* e *in vivo*^{8,34}. No obstante, se contempla una relación de causalidad inversa. Por otro lado, los estudios de intervención con VD han estado principalmente enfocados en la prevención de fracturas y no en patologías neurológicas, por tanto, no se han establecido aún recomendaciones para estos pacientes³⁴.

Cáncer

Datos acumulados sugieren que las funciones de la VD están desreguladas en muchos tipos de cáncer⁵. En cultivos celulares, concentraciones de 25(OH)D por encima de 75 nmol/L han demostrado prevenir el crecimiento celular descontrolado al promover la apoptosis e inhibir la proliferación celular³⁵.

Se ha demostrado que VD puede sensibilizar a células tumorales frente a la terapia antineoplásica *in vitro*. La azacitidina fue combinada con VD en líneas celulares de leucemia monocítica aguda (AML HL-60 y MOLM13) consiguiendo un efecto antiproliferativo más fuerte que el fármaco solo³⁵. Esta hipótesis fue probada por Radujkovic et al., que estudiaron la relación entre los niveles séricos de 25(OH)D antes del inicio de la terapia y la tasa de supervivencia en 58 pacientes diagnosticados leucemia mieloide aguda. La probabilidad estimada de supervivencia a los 2 años en el grupo de niveles bajos ($\leq 32,8$ nmol/L) fue del 14% respecto al 40% del grupo de concentraciones más elevadas ($p < 0.05$)³⁶.

2. Dificultades en la práctica clínica

La coexistencia de diferentes metabolitos activos de VD dificulta su estimación. La conversión de 25(OH)D en 1- α ,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂D) promueve sus acciones fisiológicas. Por tanto, el 25(OH)D no representa una medida directa de su

Potencial terapéutico de la vitamina D

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C.

❖ REVISIÓN

acción biológica³⁷ y pensar que variaciones de 25(OH)D se traducen en variaciones proporcionales de 1,25(OH)₂D parece una simplificación excesiva³⁸.

Tampoco parece posible establecer un umbral óptimo de VD válido para todas las situaciones clínicas e individuos, pues la concentración de 25(OH)D está influenciada tanto por variables extrínsecas (la exposición solar, el aporte nutricional y la pigmentación cutánea), como por variables de origen intrínseco (alteraciones en su absorción o metabolismo)³⁹. Elevados niveles de proteína C reactiva producen un descenso de 25(OH)D, además, las citoquinas inflamatorias pueden interferir en la síntesis hepática de DBP (Vitamin D Binding Protein)². Disfunciones renales, hepáticas e intestinales pueden alterar la relación entre la suplementación y los valores séricos. Alteraciones hepáticas afectan a las concentraciones séricas totales de VD, pues en el hígado tiene lugar la primera hidroxilación de la VD para dar 25(OH)D y la síntesis de proteínas de transporte². La VD unida a proteínas es reabsorbida en túbulo proximal. Dado que las afecciones renales se caracterizan por cursar con daño tubular, se esperan pérdidas de complejos VD-proteína en orina⁴⁰ y que también afecte a su segunda hidroxilación⁴.

El gen que codifica la DBP es polimórfico y su afinidad puede ser variable interfiriendo en resultados analíticos². Estudios genéticos han revelado polimorfismos en VDR, que desempeñan un papel clave en sus actividades nucleares de expresión génica⁴¹.

Por tanto, la definición de suficiencia de VD es controvertida y no existe consenso sobre los niveles óptimos del biomarcador³⁹, lo que es necesario para poder definir recomendaciones posológicas más acertadas³⁷. La SEEN recomienda el empleo de suplementos en términos de corrección, para mantener niveles de 25(OH)D en un rango de 75-125 nmol/L³⁹. Por el contrario la ACR establece recomendaciones nutricionales encaminadas a niveles superiores a 50 nmol/L⁴².

Potencial terapéutico de la vitamina D

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C.

❖ REVISIÓN

CONCLUSIONES

- Los estudios observacionales frecuentemente asocian la hipovitaminosis D con mayor prevalencia de diferentes patologías. No obstante, no se ha podido establecer una relación causal consistente entre la suplementación farmacológica de VD y sus beneficios esperados en el conjunto de estudios clínicos. Tales atribuciones necesitan ser verificadas. Se deben adoptar medidas para adecuar el uso racional de suplementos de VD acorde a la evidencia obtenida.
- Es necesario superar las dificultades analíticas para alcanzar un consenso sobre qué rangos de concentraciones son los más adecuados para conferir confianza a las recomendaciones sobre sus valores óptimos y más robustez a los ensayos clínicos que estudian nuevas implicaciones de la VD. Los niveles óptimos de VD preestablecidos podrían estar por encima de los requerimientos reales atendiendo a características del paciente, dando lugar a sobredosificación o suplementación innecesaria.

36

BIBLIOGRAFÍA

1. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(2):87–95. DOI: 10.1159/000486536
2. Bikle D, Bouillon R, Thadhani R, Schoenmakers I. Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess vitamin D status? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:105–16. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.007
3. Mineva EM, Schleicher RL, Chaudhary-Webb M, Maw KL, Botelho JC, Vesper HW, et al. A candidate reference measurement procedure for quantifying serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2015;407(19):5615–24. DOI: 10.1007/s00216-015-8733-z
4. FICHA TÉCNICA BENFEROL MENSUAL 25.000 UI CAPSULAS BLANDAS [Internet]. [cited 2020 Jun 28]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81223/FT_81223.html

Potencial terapéutico de la vitamina D

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C.

❖ REVISIÓN

5. Jeon S-M, Shin E-A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018 16;50(4):20. DOI: 10.1038/s12276-018-0038-9
6. Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(2):105–12. DOI: 10.1016/j.dsx.2015.02.014
7. Hall SC, Fischer KD, Agrawal DK. The impact of vitamin D on asthmatic human airway smooth muscle. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(2):127–35. DOI: 10.1586/17476348.2016.1128326
8. Mpandzou G, Ait Ben Haddou E, Regragui W, Benomar A, Yahyaoui M. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(2):109–22. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.11.005
9. Manios Y, Moschonis G, Lambrinou C-P, Tsoutsouloupoulou K, Binou P, Karachaliou A, et al. A systematic review of vitamin D status in southern European countries. *Eur J Nutr*. 2018;57(6):2001–36. DOI: 10.1007/s00394-017-1564-2
10. U.S Preventive Services Task Force U. Vitamin D Deficiency in Adults: Screening [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/document/final-research-plan/vitamin-d-deficiency-screening-2021>
11. Osakidetza. Vitamina D en adultos: ¿Está sobrevalorada? [Internet]. Bilbao: Gobierno Vasco; 2020. Report No.: Volumen 28 (1). Available from: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2020/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_28_1_Vitamina-D.pdf
12. AEMPS. Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [cited 2020 Nov 16]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/vitamina-d-casos-graves-de-hipercalcemia-por-sobredosificacion-en-pacientes-adultos-y-en-pediatria/>
13. Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? *Eur J Endocrinol*. 2018;178(4):D13–25. DOI: 10.1530/EJE-18-0113
14. AEMPS. Ficha técnica de Ácido alendrónico semana cinfa 70 mg [Internet]. 2019. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69193/69193_ft.pdf
15. Sociedad Española de Reumatología (SER). Recomendaciones SER sobre Osteoporosis [Internet]. Madrid; 2018. Available from: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf
16. Zhao J-G, Zeng X-T, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017; 318(24):2466–82. DOI: 10.1001/jama.2017.19344
17. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 27;322(8):736–45. DOI: 10.1001/jama.2019.11889
18. Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2019;11(4). DOI: 10.3390/nu11040794
19. Mengual Gil J. Vitamina D por encima del año de vida, ¿es necesaria o está de moda? En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría [Internet]. Lúa Ediciones 3.0; 2018. Available from: www.aepap.org
20. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. *Clin Ther*. 2017;39(5):917–29. DOI: 10.1586/17476348.2016.1128326
21. White JH. Vitamin D deficiency and the pathogenesis of Crohn's disease. *J Steroid Biochem Mol*

Potencial terapéutico de la vitamina D

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C.

❖ REVISIÓN

- Biol. 2018;175:23–8. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.015
22. Vanherwegen A-S, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1061–94. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.010
 23. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchane AI. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31(2):74–86. DOI: 10.1159/000485132
 24. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the Immune Response to Respiratory Viruses by Vitamin D. *Nutrients.* 2015 May 29;7(6):4240–70. DOI: 10.3390/nu7064240
 25. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients.* 2020;12(4). DOI: 10.3390/nu12041181
 26. Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, García-Unzueta M, Hernández-Hernández MA, López-Hoyos M, et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Oct 27. DOI: 10.1210/clinem/dgaa733
 27. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583
 28. Lee YH, Bae S-C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):827–33.
 29. Podzolkov VI, Pokrovskaya AE, Panasenکو OI. Vitamin D deficiency and cardiovascular pathology. *Ter Arkh.* 2018;90(9):144–50. DOI: 10.26442/terarkh2018909144-150
 30. Lin L, Zhang L, Li C, Gai Z, Li Y. Vitamin D and Vitamin D Receptor: New Insights in the Treatment of Hypertension. *Curr Protein Pept Sci.* 2019;20(10):984–95. DOI: 10.2174/1389203720666190807130504
 31. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, Fisher N, Forman JP. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J Hypertens.* 2017;35(4):822–9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001220
 32. Diaz GM, González L, Ramos-Trautmann G, Pérez CM, Palacios C. Vitamin D Status Is Associated with Metabolic Syndrome in a Clinic-Based Sample of Hispanic Adults. *Metab Syndr Relat Disord.* 2016;14(5):259–64. DOI: 10.1089/met.2015.0117
 33. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Gröbler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2015;65(6):1195–201. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05319
 34. Di Somma C, Scarano E, Barrea L, Zhukouskaya VV, Savastano S, Mele C, et al. Vitamin D and Neurological Diseases: An Endocrine View. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11). DOI: 10.3390/ijms18112482
 35. Kulling PM, Olson KC, Olson TL, Feith DJ, Loughran TP. Vitamin D in hematological disorders and malignancies. *Eur J Haematol.* 2017;98(3):187–97. DOI: 10.1111/ejh.12818
 36. Radujkovic A, Schnitzler P, Ho AD, Dreger P, Luft T. Low serum vitamin D levels are associated with shorter survival after first-line azacitidine treatment in patients with myelodysplastic syndrome and secondary oligoblastic acute myeloid leukemia. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2017;36(2):542–51. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.01.021
 37. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 01;104(2):234–40. DOI: 10.1210/jc.2018-01414

Potencial terapéutico de la vitamina D

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA, Gallego Muñoz C.

❖ REVISIÓN

38. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:132–7. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012
39. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64 Suppl 1:7–14. DOI: 10.1016/j.endinu.2016.11.002
40. Tsuprykov O, Chen X, Hoche C-F, Skoblo R, Lianghong Yin null, Hoche B. Why should we measure free 25(OH) vitamin D? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;180:87–104. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.11.014
41. Herrmann M, Farrell C-JL, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N, Cavalier E. Assessment of vitamin D status - a changing landscape. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(1):3–26. DOI: 10.1515/cclm-2016-0264
42. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2017;69(8):1521–37. DOI: 10.1002/art.40137