

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA

**“PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES
DERMATOLÓGICOS EN TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES Y
DETERMINAR LA DOSIS ÓPTIMA SUSTITUTIVA”**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. ANA LAURA VALENCIA HERNANDEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGÍA

Asesora:

Dra. Liliana Guadalupe Serrano Jaén

Co-asesora:

Dra. Victoria Mendoza Zubieta

Asesor Metodológico:

Dr. Aldo Ferreira Hermosillo

MÉXICO, D.F. – FEBRERO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dra. Diana Graciela Ménez Díaz
Jefe de División de Educación en Salud
HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca
Profesor Titular del Curso de Especialización en Dermatología
HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Lilitiana Guadalupe Serrano Jaén
Asesor de Tesis
Médico adscrito al servicio de Dermatología y Micología médica
Profesor adjunto del curso de la Especialidad.
HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octubre Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 09/05/2014

DR.(A). LILIANA GUADALUPE SERRANO JAÉN

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"Prevalencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes dermatológicos en tratamiento con glucocorticoides y determinar la dosis óptima sustitutiva"

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-51

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos porque gracias a su amor, apoyo y confianza he llegado a realizar una de mis más grandes metas, ser especialista.

A mis compañeros de residencia por su amistad, apoyo y consejos durante estos tres años difíciles pero inolvidables en mi vida.

A la Dra. Liliana Serrano Jaén, mi asesora y maestra, por todas sus enseñanzas, confianza, paciencia y el apoyo que me brindó durante toda la residencia. Sin ella no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

A mis Maestros: Dra. Adriana Anides Fonseca, Dr. Alfredo Arévalo López, Dr. Roberto Blancas Espinosa, Dr. Aarón Vázquez Hernández y el Dr. Luis J. Méndez Tovar, por su apoyo, confianza y por todas las enseñanzas proporcionadas en mi formación como residente.

A Israel y a Mónica no solo por sus enseñanzas sino por el apoyo durante la realización de mi tesis.

A todos los pacientes, que participaron en este trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	6
ANTECEDENTES	8
JUSTIFICACIÓN	25
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
OBJETIVO	27
MATERIAL Y MÉTODOS	27
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES	43
ANEXOS	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

“PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES DERMATOLÓGICOS EN TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES Y DETERMINAR LA DOSIS ÓPTIMA SUSTITUTIVA”

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La vitamina D la obtenemos de manera endógena al exponerse a la radiación ultravioleta y de manera exógena a través de la dieta. La hipovitaminosis D se define como niveles séricos menores a 20ng/ml. La dosis necesaria para su reposición depende de la causa y la severidad del déficit, en pacientes obesos, con síndromes de malabsorción o uso de medicamentos como los glucocorticoides se sugiere una dosis de dos a tres veces mayor, sin embargo la dosis no ha sido establecida. Los glucocorticoides sistémicos son comúnmente utilizados en el manejo de diversas enfermedades dermatológicas y su uso ha sido relacionado con el incremento en el riesgo de fracturas y osteoporosis. Estos disminuyen la absorción intestinal de calcio e incrementan su secreción urinaria, también incrementan la resorción ósea y disminuyen la formación de hueso. En los últimos años se ha descrito que incrementan la actividad de la 24 hidroxilasa, disminuyendo así los niveles de 25 (OH)D.

OBJETIVO: Por medio de un estudio transversal, determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina D y determinar la dosis adecuada para normalizar sus niveles en pacientes con uso crónico de glucocorticoides que reciben atención en el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con uso crónico de glucocorticoides, dentro de los estudios de laboratorio solicitados para su seguimiento se incluyó la toma de 25- hidroxivitamina D, hormona paratiroidea, calcio y fósforo. Posteriormente y de acuerdo con los niveles séricos de vitamina D y la dosis actual de glucocorticoide sistémico de cada paciente, se inició reposición utilizando Vitamina D3, realizándose un control a los tres meses después.

RESULTADOS: Se incluyeron 43 pacientes, 70% correspondieron al género femenino y 30% al masculino, con una edad promedio de 53 años. El promedio del índice de masa corporal (IMC) fue de 29.1 kg/m². Los diagnósticos más frecuentes fueron el Pénfigo vulgar en el 35% de los pacientes y dermatitis atópica en el 14%. La media del nivel sérico de 25 (OH) D basal fue de 17.05 ± 6.5 ng/ml y en el final de 25.8 ± 7.95. La media del tiempo de uso de prednisona de 29 meses con percentilas de 15 y 52 meses. Se encontró una correlación entre el tiempo de uso de prednisona y la deficiencia de vitamina D.

CONCLUSIONES: Los paciente en dermatología con uso crónico de glucocorticoides sistémicos presentan niveles anormales de vitamina D. En los pacientes con enfermedades dermatológicas y uso crónico de glucocorticoides sistémicos, los requerimientos de vitamina D necesarios para alcanzar niveles óptimos de esta son mayores que en la población general.

Datos del alumno (Autor) Apellido Paterno: Apellido Materno: Nombre: Teléfono: Universidad: Facultad o Escuela: Carrera: No. De Cuenta:	Valencia Hernández Ana Laura 5554138170 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina- División de Estudios de Posgrado Especialidad en Dermatología y Micología Médica 404105037
Datos del Asesor: Apellido Paterno: Apellido Materno: Nombre:	Serrano Jaén Liliana Guadalupe
Datos de la Tesis: Título: Subtítulo No. de páginas Año No. de Registro	“Prevalencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes dermatológicos en tratamiento con glucocorticoides y determinar la dosis óptima sustitutiva” 58 2015 R-2014-3601-51

I. ANTECEDENTES

1.1 Definición

La vitamina D es una vitamina liposoluble que el humano obtiene de manera endógena al exponerse a la radiación ultravioleta y de manera exógena a través de la dieta.

Existen dos formas de vitamina D que se obtienen por medio de la dieta: la primera es la vitamina D2 o ergocalciferol que es producida por las plantas y que podemos obtener también de suplementos alimenticios. La vitamina D3 en cambio se encuentra en productos animales particularmente en aceites de pescado, salmón, arenque, sardina y atún fresco, así como en alimentos fortificados como leche, jugo de naranja y cereales.

(1)

Tanto la vitamina D2 como la D3 son prohormonas que requieren pasar por un proceso de conversión en el que se convierten en el metabolito activo.

1.2 Metabolismo

El 7 dehidrocolesterol es el precursor de vitamina D que se encuentra en los queratinocitos, con una mayor concentración en la capa basal y espinosa, la síntesis de vitamina D inicia cuando este precursor interactúa con la radiación ultravioleta. El 7 dehidrocolesterol absorbe longitudes de onda que van de 270 a 300nm, sin embargo la síntesis de vitamina D óptima se da con longitudes de onda de entre 295 a 300 nm. (1)

Durante esta interacción entre la radiación ultravioleta y 7 dehidrocolesterol, este último sufre una escisión en su anillo esteroideo que lo convierte en la previtamina D, la cual es térmicamente lábil y en un periodo de 48 horas sufre un reordenamiento molecular

dependiente de temperatura que la convierte en vitamina D. Esta labilidad térmica también previene la producción excesiva de vitamina D3 cuando hay una exposición solar prolongada, ya que se isomeriza a dos productos biológicos inertes, luminosterol y taquisterol. ⁽²⁾

La vitamina D3 entra a la circulación unida a proteínas, siendo transportada al hígado en donde sufre una hidroxilación que la convierte en 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), esta es la mayor forma circulante y su concentración refleja la cantidad de vitamina D que entra a la circulación por lo que es el mejor indicador del estatus de esta vitamina, es fácilmente medible y su vida media es de 2 a 3 semanas.

El paso final en la producción del metabolito activo se da en el riñón mediante la influencia de la hormona paratiroidea, en donde sufre una hidroxilación que la convierte en 1,25- dihidroxivitamina D, siendo la forma biológicamente activa también conocida como calcitriol, cuya vida media es de 6 a 8 horas. Debido a que esta conversión se encuentra regulada no es posible encontrar un exceso de vitamina D activa a pesar de exposición solar prolongada o ingesta excesiva.

La vitamina D actúa mediante receptores nucleares que regulan la transcripción de DNA a RNA, con una alta afinidad y que se encuentra en la mayoría de los tejidos, este regula la diferenciación celular y la función en muchos tipos celulares, sin embargo el calcitriol tiene efectos biológicos que ocurren sin este mecanismo transcripcional como sería el incremento rápido de calcio intracelular, activación de la fosfolipasa C y la apertura de los canales de calcio. ⁽²⁾

1.3 Funciones de la Vitamina D

Algunas de las funciones de la vitamina D son:

- 1) Absorción intestinal de calcio que es aproximadamente el 30 al 35% con una concentración aproximada de 200mg y aunque la vitamina D es la principal hormona determinante de esta absorción hay factores locales y de la dieta que la afectan, como podría ser estados esteatorreicos, alto contenido de fibra en la dieta, etc...
- 2) Efectos óseos: El calcitriol es el mayor regulador transcripcional de las dos principales proteínas de matriz ósea, disminuye la síntesis de colágeno tipo I e induce la síntesis de osteocalcina. También promueve la diferenciación de los osteoclastos e incrementa la reabsorción de hueso osteoclástica por medio de la estimulación en la producción de RANKL (factor diferenciador de osteoclastos) por los osteoblastos.

Su principal acción es la de proveer un microambiente para la mineralización ósea por medio de la estimulación de la absorción de calcio y fosfato intestinal.
- 3) Regula la transcripción genética y la proliferación celular en las glándulas paratiroides.
- 4) Modulación de la respuesta inmune: Los linfocitos B y T, las células dendríticas y los macrófagos expresan receptores para la vitamina D. Su deficiencia se asocia con la incidencia y la gravedad de algunos trastornos autoinmunes, en los que se ha reportado polimorfismos del receptor de vitamina D (VDR), correlacionándose con mayor susceptibilidad a desarrollar estas patologías. Puede regular los linfocitos T de modo directo e indirecto a través de su efecto

inhibidor de las células presentadoras de antígenos y las células dendríticas. Disminuye la secreción de las interleucinas relacionadas con la vía de los linfocitos Th1 y aumenta las Th2, lo que favorece la respuesta de la inmunidad humoral, los procesos antiinflamatorios y la inmunosupresión.

1.4 Ingesta de Vitamina D

La ingesta diaria recomendada de vitamina D, para un adulto, es de 400 a 800 UI/día (10-20 mg/día). Sin embargo, estas recomendaciones sólo proporcionan suficiente vitamina D para prevenir el raquitismo y la osteomalacia. La suplementación en ausencia de la síntesis cutánea no proporciona un estado óptimo. ⁽³⁾

1.5 Determinación de Vitamina D

Los niveles circulantes de 25-OH D son el indicador universalmente aceptado del estado de la vitamina D, ya que es fácilmente medible y sus niveles correlacionan con el estado clínico. En cambio la 1,25 OHD puede encontrarse normal o en ocasiones elevada en individuos con deficiencia de vitamina D debido a hiperparatiroidismo secundario, por lo tanto su medición no refleja el estado de la vitamina D.

Actualmente el rango normal de 25OHD es de 20 a 150 nmol/L, sin embargo no existe una medida aceptada de los niveles adecuados de 25OHD, por lo tanto son importantes las siguientes definiciones:

Suficiencia: se refiere a los niveles de 25 OH vitamina D que corresponden a la ausencia de anomalías en la homeostasis del calcio.

Deficiencia: Indica niveles de 25OH D que corresponden a enfermedad clínicamente evidente con respecto a salud ósea. En general niveles menores a 20 ng/ml.

Insuficiencia: indica un bajo nivel de vitamina D aún en ausencia de datos clínicos, signos o síntomas, de enfermedad estando asociado con eventos adversos en la salud de la población. Niveles séricos de 21 a 29 ng/ ml. ⁽⁶⁾

1.6 Factores que influyen en la síntesis de Vitamina D

1.6.1 Ciclo diario de exposición solar

La radiación biológica efectiva para la producción de vitamina D presenta un ciclo diario, con valores máximos a medio día, estos cambios están relacionados con el ángulo cenital y con disminuciones de radiación UVB de menor longitud de onda por lo que la producción de vitamina D tiene mayor peso al inicio y al final del día. Los valores de la dosis mínima para inducir eritema se han comparado con los valores de la dosis estándar de producción de vitamina D, la cual se define como la cantidad de radiación UVB efectiva equivalente a la ingesta de 1.000 UI de vitamina D, que es la que garantiza los niveles suficientes en sangre para cumplir su función. La dosis de radiación UVB efectiva para producir vitamina D se calcula estimando la dosis mínima de eritema de radiación UVB en el 25% de la superficie corporal (manos, brazos y cara) en un día de verano. ⁽⁵⁾

1.6.2 Latitud

La elevación solar es el factor responsable de la disminución de las bandas de radiación correspondientes a UVB, por lo tanto los niveles de vitamina D aumentan o disminuyen en una relación inversa a la latitud. En latitudes por encima de los 51° se

ha descrito el denominado “invierno de vitamina D” durante los meses fríos ya que existen niveles mínimos de UVB efectivo y por lo tanto niveles bajos de vitamina D.

1.6.3 Fototipo cutáneo

La melanina impide que la radiación ultravioleta penetre a las capas profundas de la epidermis, es por esto que en los individuos en los que existe mayor cantidad de esta requerirán una mayor exposición a la radiación solar para producir la misma cantidad de vitamina D que un individuo con una piel más clara. ⁽¹⁾

1.6.4 Factores ambientales

La radiación UVB que llega a la superficie terrestre es directamente dependiente de los niveles de ozono estratosféricos y la influencia de los cambios atmosféricos de este gas determinan las longitudes de onda más bajas de dicha banda espectral. A menor concentración de ozono atmosférico las bandas espectrales solares incidentes bajan de los 295nm, lo que influye en gran medida a la fotoconversión de vitamina D. ⁽⁵⁾

1.7 Vitamina D y enfermedad

En los últimos años se ha demostrado la participación de la Vitamina D en diversas enfermedades como el síndrome metabólico, cáncer, infecciones, procesos autoinmunes, metabólicos, neurológicos e incluso el dolor.

1.7.1 Vitamina D y metabolismo óseo

Como ya se mencionó anteriormente, la vitamina D desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de los niveles séricos de calcio por medio de un triple mecanismo: en primer lugar estimula a las proteínas implicadas en la absorción del calcio, en ausencia del aporte alimenticio de este mineral favorece la movilización de sus reservas a partir de la masa ósea, estimulando la osteoclastogénesis. Por último en colaboración con la hormona paratiroidea estimula la reabsorción de una parte del calcio filtrado en el túbulo renal.

1.8 Deficiencia de Vitamina D

Se ha estimado que del 20 al 100% de adultos mayores de Estados Unidos, Canadá y Europa tienen deficiencia de vitamina D.⁽⁶⁾ Existen diferentes causas para esta deficiencia, una de las cuales es el uso de protectores solares (FPS 30 o más) que reduce la síntesis de vitamina D en un 95%, otro es la asociación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y el índice de masa corporal mayor a 30 kg/m², así existen muchas otras causas como podrían ser malabsorción intestinal, síndrome nefrótico, uso de medicamentos como anticonvulsivantes y antirretrovirales, linfomas e hiperparatiroidismo primario, entre otros.

La medición de los niveles de vitamina D no esta recomendados en toda la población, sin embargo en los individuos con riesgo de deficiencia se debe de realizar.

1.9 Prevención y tratamiento de Hipovitaminosis D

Las recomendaciones diarias de vitamina D según la Sociedad de Endocrinología son las siguientes: En niños de 0 a 1 año se requiere al menos 400 UI/d, en niños mayores de 1 año y hasta los 18 años se recomiendan 600 UI/d, sin embargo para elevar los niveles de 25 OHD arriba de 30ng/dl se requiere mínimo 1000 UI/d.

En adultos de 19 a 50 años se recomiendan 600 UI/d de vitamina D y para incrementar los niveles de 25 OHD a más de 30 ng/dl es necesario de 1500-2000 UI/d de vitamina D.

En adultos de 50 a 70 años de edad se requiere de al menos 600-800 UI/d y de 500 a 2000 para elevar los niveles de 25 OHD a más de 30ng/dl.

En pacientes obesos o que utilizan anticonvulsivantes, glucocorticoides y antifúngicos como ketoconazol, se les debe de administrar una reposición de dos a tres veces mayor de vitamina D.

Para el tratamiento y la prevención de la deficiencia de vitamina D se sugiere el uso tanto de vitamina D2 como D3, en adultos con 50,000 UI de vitamina D2 o D3 una vez a la semana por 8 semanas o 6000 UI de vitamina D2 o D3 todos los días hasta alcanzar un nivel de 25 OHD mayor a 30 ng/dl, seguido de una terapia de mantenimiento de 1500- 2000 UI/d. ⁽²⁸⁾

La dosis necesaria de vitamina D depende de la causa y la severidad del déficit. En pacientes sin problemas de malabsorción, por cada 100 UI administradas de vitamina D3, se observa un incremento sérico de 25(OH)D de 0,7-1ng/ml (con incrementos mayores en individuos con niveles basales más bajos). ⁽²⁸⁾

En pacientes obesos, con síndromes de malabsorción o uso de medicamentos que afectan los niveles de vitamina D se sugiere una dosis mayor, de dos a tres veces, al menos 6000 – 10,000 UI/d, con una terapia de mantenimiento de 3000- 6000 UI/d, sin embargo la dosis no ha sido establecida.

1.10 Glucocorticoides sistémicos

Los glucocorticoides son utilizados en el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas debido a sus potentes propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. ⁽⁷⁾

1.10.1 Mecanismo de acción

El principal corticoide natural es el cortisol, el cual se sintetiza en la corteza suprarrenal a partir del colesterol y su secreción diaria varía de 10 a 20mg con un pico diurno de alrededor de las 8:00 am.

El mecanismo de acción de los glucocorticoides implica su difusión pasiva a través de la membrana celular, seguida de la unión a proteínas receptoras solubles del citoplasma, este complejo hormona- receptor se desplaza al núcleo y regula la transcripción de genes diana. ⁽⁸⁾

Estos tienen tres mecanismos de acción principales, el primero consiste en efectos directos sobre la expresión de genes mediante la unión de receptores de glucocorticoides a elementos de respuesta a glucocorticoides, esto induce la formación de proteínas como las anexinas, que reducen la actividad de la fosfolipasa A2, con la

consiguiente disminución en la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana, limitando así la formación de prostaglandinas y leucotrienos. ⁽⁷⁾

El segundo mecanismo son efectos indirectos sobre la expresión de genes por interacciones de los receptores de glucocorticoides con otros factores de transcripción, algunos de sus efectos más importantes son la disminución de moléculas proinflamatorias, como citocinas, interleucinas, moléculas de adhesión y proteasas.

El tercer mecanismo corresponde a los efectos mediados por el receptor de glucocorticoides sobre las cascadas de segundos mensajeros como la vía PI3K-Akt-eNOS. ⁽⁹⁾

Los glucocorticoides también pueden ejercer sus efectos por mecanismos no genómicos, como receptores unidos a la membrana o interacciones fisicoquímicas con las membranas celulares. ⁽¹⁰⁾

1.10.2 Indicaciones en dermatología

1. Enfermedades ampollosas: pénfigo vulgar, penfigoide ampolloso, penfigoide cicatrizal, dermatosis ampollar por depósito lineal de IgA, epidermólisis ampollosa adquirida, herpes gestacional, dermatitis herpetiforme.
2. Colagenopatías: lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo.
3. Vasculitis
4. Reacciones leprosas tipo I
5. Paniculitis
6. Urticaria

7. Dermatitis por contacto
8. Dermatitis atópica
9. Fotodermatosis
10. Psoriasis
11. Eritrodermias

1.10.3 Glucocorticoides en el tratamiento dermatológico

De manera sistémica se pueden administrar por vía intralesional, oral, intramuscular o intravenosa, lo cual va a depender del carácter, la respuesta y la extensión de la enfermedad tratada.

La forma que más común es la vía oral y dentro de esta la más utilizada es la prednisona, cuya dosis varia dependiendo de la dermatosis a tratar. En general se administran en dosis diaria por la mañana ya que esta dosificación es la que menos suprime el eje hipotálamo- hipófisis- suprarenal debido al pico de cortisol que es alrededor de las 8:00 am. Dependiendo del tiempo que se administran es la forma en la que se deben de suspender, si este tiempo de administración sobrepasa las 4 semanas debe de realizarse una suspensión con reducción gradual previa.

Antes de iniciarse el tratamiento con glucocorticoides sistémicos debe de realizarse una evaluación general del paciente, tomando en cuenta los beneficios del tratamiento y los efectos colaterales, así como la duración que tendrá el tratamiento y en caso de ser a largo plazo contemplar el uso tratamientos combinados con otros inmunosupresores. Dentro de esta evaluación inicial deben de incluirse antecedentes heredo familiares de

enfermedades crónicas degenerativas y siempre tener presente la comorbilidad del paciente como glaucoma, diabetes mellitus, hipertensión y osteoporosis.

Así mismo es importante que en las consultas de seguimiento se busquen signos como poliuria, polidipsia y polifagia, fiebre, alteraciones del sueño, efectos psicológicos, entre otros, que nos pueda hacer sospechar de eventos adversos relacionados con el tratamiento. Es importante el control de peso, medición de electrolitos séricos, glucemia, colesterol, triglicéridos, examen oftalmológico.

1.10.4 Riesgos del uso de glucocorticoides sistémicos

1. Infecciones: En los pacientes con uso crónico de esteroides y a dosis altas deben detectarse manifestaciones locales y/o sistémicas de infecciones.

2. Complicaciones gastrointestinales: existe un riesgo elevado de úlcera péptica en pacientes con tratamientos prolongados o dosis altas. En caso de que se tengan dos o más factores de riesgo, como podría ser uso de antiinflamatorios no esteroideos, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad maligna avanzada o dosis de glucocorticoides mayor a 100 mg, debe considerarse profilaxis con antiácidos, bloqueadores de los receptores H2 o inhibidores de la bomba de protones.

3. Supresión suprarrenal: En los pacientes en los que se utilizan glucocorticoides diarios por más de 4 semanas desarrollan supresión suprarrenal, lo que exige la disminución gradual del medicamento para la posible recuperación del eje hipotálamo-hipófisis- suprarrenal, la cual puede durar hasta por más de 9 meses. ⁽¹¹⁾

1.10.5 Complicaciones del uso de glucocorticoides

Las complicaciones que se asocian al tratamiento sistémico con este tipo de medicamento van a depender del tiempo de administración y de la dosis utilizada.

Estas son algunas de ellas:

Necrosis avascular: se manifiesta como dolor y limitación al movimiento en una o más articulaciones. Esta está causada por hipertensión intraósea, probablemente secundaria a hipertrofia intraósea de adipositos, que genera isquemia y necrosis del hueso.⁽¹²⁾ Los corticoesteroides inducen apoptosis de los osteoblastos, lo que podría contribuir a la necrosis avascular. ⁽¹²⁾ La gammagrafía ósea y la resonancia magnética son las técnicas más sensibles para evaluar esta patología, sin embargo debe de realizarse una sospecha clínica mediante el interrogatorio respecto a dolor y la limitación en la movilidad articular.

Arteriosclerosis: los glucocorticoides tienen efectos importantes sobre hipertensión arterial, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia, y obesidad, los cuales son factores de riesgo para la arterioesclerosis, por lo tanto su uso aumenta este riesgo.

Supresión del eje hipotálamo- hipófisis- suprarrenal: El tratamiento con glucocorticoides por más de 4 semanas suprime este eje, la cual puede durar hasta un año después de la suspensión de los glucocorticoides. Los síntomas de supresión suprarrenal son letargo, debilidad, náusea, anorexia, fiebre, hipotensión ortostática, hipoglucemia y pérdida de peso. Esto se puede tratar mediante la reducción gradual lenta del medicamento.

1.10.6 Glucocorticoides y osteoporosis

La asociación entre el exceso de glucocorticoides exógenos y fracturas se describió por primera vez en 1932 por Harvey Cushing, pocos años después, tras la introducción de la prednisona como tratamiento para pacientes con artritis reumatoide, se reportaron efectos adversos esqueléticos secundarios a esta exposición. ⁽¹³⁾

La pérdida ósea inducida por glucocorticoides es la forma más común de osteoporosis secundaria y las fracturas son el efecto adverso más común de los glucocorticoides. ⁽¹³⁾

El riesgo de desarrollar osteoporosis con el uso crónico de este tipo de medicamentos es el mismo en hombres y mujeres de todas las razas, sin embargo algunos de los factores de riesgo que contribuyen son: edad avanzada, duración del tratamiento, bajo índice de masa corporal, fracturas prevalentes, caídas frecuentes, comorbilidades y polimorfismo en el receptor de glucocorticoides. ⁽¹⁷⁾

Con el uso de este medicamento el hallazgo que más comúnmente encontramos es la pérdida en la masa ósea, sobre todo en el hueso trabecular aunque también puede afectar el hueso cortical, estos efectos sobre el hueso son tanto directos como indirectos, afectando su formación y resorción. ⁽¹⁴⁾

La osteoporosis inducida por glucocorticoides sucede en dos fases, la primera es una fase rápida y esta mediada por osteoclastos que realizan resorción ósea en la cual la reducción de la densidad mineral ósea se reduce de un 6 a un 12% en el primer año. En la segunda fase hay una pérdida ósea por disminución en su formación, traduciéndose en una pérdida anual aproximada de 3% por año, durante el tiempo en el que se administran los glucocorticoides. ⁽¹³⁾ La exposición a glucocorticoides conlleva a

un decremento en el número de osteoblastos, ya sea por disminución en su formación o por incremento en su apoptosis.

Otro de los efectos de los glucocorticoides es sobre la matriz ósea, mediante la inhibición de la síntesis de colágeno tipo I y el incremento en la producción de colagenasas, así mismo tienen efecto sobre los factores de crecimiento esquelético ya que causan una regulación a la baja de los factores de transcripción del gen del factor de crecimiento de insulina y su proteína fijadora. ⁽¹⁴⁾

Los glucocorticoides afectan tanto el hueso trabecular como el cortical, sin embargo debido a la mayor superficie y la actividad metabólica, el hueso trabecular es el más afectado. Utilizando una tomografía computada cuantitativa para la medición de la densidad ósea trabecular en la columna lumbar, se ha visto una disminución de esta en un 8.2% a las 20 semanas de tratamiento, después de discontinuar el mismo la densidad ósea incrementa en un 5.2%. ⁽¹³⁾

La ingesta de una dosis diaria de glucocorticoides confiere un riesgo mayor de fractura que la dosis total acumulada del mismo. ¹³ El riesgo de fractura no vertebral aumenta exponencialmente con dosis diarias mayores a 20mg de prednisona. ⁽¹⁵⁾

El riesgo de fractura incrementa a los tres meses del inicio de tratamiento, y disminuye hasta un año después de que se discontinúa el tratamiento, sin embargo este riesgo no regresa al riesgo basal, por lo que en pacientes que tuvieron uso crónico previo de glucocorticoides tienen un riesgo elevado de fracturas. ⁽¹⁴⁾

En aproximadamente un tercio de las mujeres postmenopáusicas que reciben glucocorticoides de forma crónica se ha detectado una o más fracturas vertebrales

asintomáticas, aún con resultados normales en ultrasonido calcáneo y determinaciones en la densidad mineral ósea de cadera y columna lumbar. ⁽¹⁴⁾

En un estudio realizado por Steinbuch, en pacientes entre 18 y 64 años de edad que recibían glucocorticoides por diversas enfermedades, la combinación de dosis alta, uso crónico y continuo tuvieron un gran impacto sobre el índice de fracturas. El tratamiento continuo con 10mg de prednisona por más de 90 días se asoció a un incremento de siete veces en fractura de cadera y de 17 veces en la columna vertebral. ⁽¹⁶⁾

Durante la evaluación de un paciente con uso crónico de glucocorticoides se deben de realizar estudios de laboratorio dentro de los que se deben de incluir 25 OHD, creatinina y calcio. Es muy importante checar los niveles de 25OHD antes de la administración de agentes antiresortivos para evitar la hipocalcemia inducida por medicamentos, especialmente porque el uso de glucocorticoides esta independientemente asociado con una disminución de la 25 OHD sérica, por lo que el riesgo de deficiencia de vitamina D con rangos menores a 10 ng/ml es el doble. La asociación de deficiencia de vitamina D con el uso de glucocorticoides puede estar causada por el incremento en la transcripción de la 24- hidroxilasa y el aumento en la inactivación de la 25 OHD, sin embargo también puede tener otros factores como estado nutricional, exposición solar limitada u otras enfermedades asociadas. ⁽¹⁴⁾

Para la evaluación de un paciente con uso crónico de esteroides se debe de realizar una densitometría ósea al inicio del tratamiento y posteriormente de control cada año para medir el porcentaje de pérdida ósea, así como el riesgo de fracturas.

Se deben de realizar modificaciones en el estilo de vida incluyendo dejar de fumar, disminución del consumo de alcohol, bajo peso y estilos de vida sedentarios. El calcio y la vitamina D son nutrientes considerados necesarios durante el manejo de la osteoporosis, ya que previenen la pérdida de masa ósea en estos pacientes. ⁽¹⁸⁾

1.10.7. Vitamina D y glucocorticoides

El mecanismo de acción de los glucocorticoides y su asociación con la deficiencia de vitamina D es desconocido, sin embargo en los últimos años se ha estudiado su asociación con la estimulación de la 24 hidroxilasa, esta enzima tiene como función la degradación de metabolitos de la vitamina D tales como la 25(OH)D y 1,25(OH)2D. ⁽²⁷⁾

Skversky *et al*, reportaron en 2011 que los pacientes con uso crónico de esteroides un porcentaje estadísticamente significativo tenían niveles séricos de 25 (OH) D menores a 10ng/ml comparados con el grupo control sin uso de este tipo de fármaco. ⁽²⁷⁾

En un estudio de cohorte realizado por Toloza *et al* ⁽²⁹⁾ se incluyeron 124 mujeres con lupus eritematoso sistémico se demostró que la dosis acumulativa de exposición a glucocorticoides sistémicos estaba asociada de manera significativa con niveles bajos de 25 (OH) D (p= 0.03).

Sentongo *et al* ⁽³⁰⁾ en un estudio de 112 niños, adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn se relacionó la deficiencia de vitamina D a la terapia crónica con glucocorticoides, así como a otros factores como la estación del año (p= 0.05).

En el 2000 Akeno *et al* ⁽³¹⁾ demostraron que la dexametasona incrementa la expresión renal de 24 hidroxilasa de vitamina D y posteriormente utilizando una línea celular renal realizaron un estudio en el que se observó que las células tratadas con 1,25 (OH) D expresaban mRNA de 24 hidroxilasa y que el tratamiento con dexametasona por 24 horas incrementa de manera significativa el mRNA de la 24 hidroxilasa. Este incremento fue completamente abolido con la adición de ciclohexamida, un inhibidor de la síntesis de proteínas. En conclusión los glucocorticoides promueven directamente la inactivación de 25 (OH) D por medio de la regulación a la alta de la actividad de la 24 hidroxilasa. ⁽²⁷⁾

II. JUSTIFICACIÓN

La vitamina D tiene una importante función en el metabolismo óseo por lo que su deficiencia, aunado al uso de glucocorticoides sistémicos de manera crónica, aumenta el riesgo de osteoporosis.

En dermatología se utilizan glucocorticoides sistémicos de forma crónica en el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor.

Determinar la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes con uso crónico de glucocorticoides sistémicos en dermatología nos permitirá la adecuada reposición de esta, disminuyendo el riesgo de osteoporosis inducida por glucocorticoides y por lo tanto mejorar la calidad de vida de los pacientes.

A nuestro conocimiento, no hay en nuestro país un estudio que evalué la deficiencia de vitamina D y su reposición en pacientes con uso crónico de esteroides en dermatología.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Los pacientes con enfermedades dermatológicas y uso crónico de glucocorticoides sistémicos presentan niveles anormales de vitamina D?

¿En los pacientes con enfermedades dermatológicas y uso crónico de glucocorticoides sistémicos, cuáles son los requerimientos de vitamina D necesarios para alcanzar niveles óptimos de esta?

IV. HIPOTESIS

Los pacientes con enfermedades dermatológicas y uso crónico de glucocorticoides sistémicos presentan niveles anormales de vitamina D

En los pacientes con enfermedades dermatológicas y uso crónico de glucocorticoides sistémicos, los requerimientos de vitamina D necesarios para alcanzar niveles óptimos de esta son mayores que en la población general

V. OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina D y determinar la dosis adecuada para normalizar sus niveles en pacientes con uso crónico de glucocorticoides que reciben atención en el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la prevalencia entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y el uso crónico de glucocorticoides.
- Determinar la dosis requerida para normalizar los niveles de vitamina D en pacientes con uso crónico de esteroides.

VI. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de Estudio

Estudio Transversal

2. Universo de Trabajo

Pacientes que acudan a la Consulta Externa del Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del 1 de marzo al 30 de junio

2014, con uso crónico de glucocorticoides y que acepten participar en este proyecto de investigación.

3. Variables

Descripción de las variables

Variables Independientes	Vitamina D
Variables Dependientes	Tiempo de duración del uso de prednisona Dosis de prednisona Concentración de vitamina D Dosis sustitutiva de vitamina D
Otras variables	Tipo de enfermedad dermatológica Edad Género Índice de masa corporal (IMC) Tabaquismo Exposición solar Calcio sérico Fósforo sérico Hormona paratiroidea Comorbilidades: diabetes mellitus, hipertensión

* Descripción detallada de cada variable ver anexo 1

4. Selección de la Muestra

Tamaño de la muestra

Se incluyeron los pacientes con uso crónico de glucocorticoides en forma consecutiva que acuden a la consulta externa del Servicio de Dermatología y Micología Médica del

Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMN siglo XXI IMSS, del 1 de marzo al 30 de junio y que acepten a participar en este estudio de investigación.

5. Criterios de Selección

Criterios de Inclusión:

- Hombres y Mujeres mayores de 18 años.
- Cualquier enfermedad dermatológica que requiera tratamiento con glucocorticoides sistémicos.
- Uso crónico de glucocorticoides (Ingesta de prednisona a una dosis de 5 mg o mayor por más de tres meses)

Criterios de No Inclusión:

- Pacientes con mala absorción intestinal (antecedente de cirugía bariátrica) síndrome de intestino corto, enfermedad celiaca.
- Insuficiencia hepática
- Crisis convulsivas en tratamiento con anticonvulsivos.
- Con función renal con IFG < de 60 ml/min
- Que no quieran participar en el estudio

Cada participante firmará carta de consentimiento informado (anexo 2)

6. Procedimientos

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con uso crónico de glucocorticoides en seguimiento en la Consulta externa del servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMN siglo XXI IMSS. Se recolectaron las variables descritas anteriormente y comprendidas en una hoja de captación de datos (anexo 3) por los investigadores responsables del estudio.

Dentro de los estudios de laboratorio solicitados para su seguimiento se incluyó la toma de 25- hidroxivitamina D, hormona paratiroidea, calcio y fósforo.

Posteriormente y de acuerdo a los niveles séricos de vitamina D de cada paciente, se inició su reposición utilizando Vitamina D3 (2000 y 400UI). La dosis de vitamina D3 administrada se calculó dependiendo de la dosis de glucocorticoides sistémicos utilizada por el paciente y el nivel sérico de 25 (OH) D, realizándose un control a los tres meses posterior al inicio de la reposición.

La dosis de 25(OH) D utilizada en cada paciente se eligió de acuerdo a la dosis de prednisona utilizada y a los niveles basales de 25 (OH)D. Para esto se realizó una tabla, tomándose en cuenta que en los pacientes con uso crónico de esteroides debe de ser de 2 a 3 veces mayor que en pacientes sin uso de este tipo de medicamentos y que 100 UI de vitamina D3 incrementan de .7 a 1ng/dl, de esta forma se calculo 150, 200 y 250 UI para incrementar 1ng/dl de acuerdo a la dosis de prednisona y realizándose un redondeo de acuerdo a las unidades de vitamina D3 que se encuentran disponibles en México (400 y 2000 UI) (Tabla 1).

Tabla 1. Sustitución de Vitamina D3 (UI) de acuerdo a la dosis de prednisona y concentraciones séricas de 25 (OH)D

Vitamina D			
Prednisona (mg)	Menor a 10 (ng/dl)	10 a 20 (ng/dl)	20 a 30 (ng/dl)
5 a 10	2800 UI	2000 UI	800 UI
15 a 20	4000 UI	2800 UI	1200 UI
25 o más	4000 UI	4000 UI	1200 UI

Para vigilar el apego al tratamiento se realizaron llamadas telefónicas cada mes verificando modo y dosis de empleo.

Cuantificación de 25-hidroxivitamina D mediante inmunoensayo competitivo directo por quimioluminiscencia. (LIAISON 25 OH Vitamin D Assay ®).

El procedimiento fue realizado de la siguiente manera:

1. Una vez que se obtuvo la muestra de sangre periférica de antebrazo en tubo con suero con separador, se obtuvo el plasma por centrifugación (1260g). Se almacenó dicho plasma en congelación a -20o C o menos en criotubos cónicos con tapón de rosca
2. Antes del ensayo, se comprobó que se descongelara el suero y que no existieran burbujas de aire. El volumen mínimo necesario es 250 µl de muestra.
3. Se realizó una primera incubación, en donde la 25-(OH) D se disocia de su

proteína de unión y se une al anticuerpo específico en la fase sólida.

4. Transcurridos 10 minutos, se agrega el trazador (vitamina D unida a un derivado de isoluminol).
5. Se realiza una segunda incubación de 10 minutos, el material libre se elimina en un ciclo de lavado.
6. Se agregan los reactivos iniciadores para dar lugar a una reacción quimioluminiscente rápida. La señal luminosa se mide en unidades lumínicas relativas con un fotomultiplicador y es inversamente proporcional a la concentración de 25-(OH) D presente en calibradores, controles o muestras.
7. El equipo LIAISON Analyzer ® calcula automáticamente la concentración de 25-(OH) D en la muestra. Esta concentración se expresa en ng/ml. Rango del ensayo: de 4 a 150 ng/ml
8. Valores de referencia: Nivel sérico de 25- (OH) D

<10 ng/ml	Deficiencia
10-30 ng/ml	Insuficiencia
30-100 ng/ml	Suficiencia
>100 ng/ml	Toxicidad

7. Análisis Estadístico

Se diseñó y elaboró una base de datos específica para este estudio en el programa estadístico SPSS v.20. Se describieron las variables utilizando medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a las distribuciones de los datos. Para las asociaciones entre las variables cuantitativas se utilizó U de Man Whitney o prueba de *t* de Student

de acuerdo a su distribución. Para establecer correlaciones entre variables cuantitativas se utilizó prueba de Pearson o Spearman. Se utilizó una $p < 0.05$ para establecer significancia estadística.

VII. RECURSOS

Humanos:

Participarán tres personas, un médico de base adscrito al Servicio de Dermatología, un médico de base adscrito al Servicio de Endocrinología y un médico residente adscrito al Servicio de Dermatología.

Materiales:

Expedientes clínicos de pacientes con uso crónico de glucocorticoides, computadora y material de oficina. Kits comerciales LIAISON Analyzer ® para la cuantificación de 25-(OH) D mediante inmunoensayo competitivo directo por quimioluminiscencia.

Físicos:

Servicio de Dermatología y Micología médica que incluye cinco consultorios y el laboratorio de Investigación en Dermatología y Micología. La medición en suero de la 25-(OH) D, se realizó en el laboratorio central del Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMN siglo XXI IMSS.

Financieros:

Los materiales se adquirieron con recursos de los investigadores participantes y la medición de 25-(OH) D se realizó por medio del laboratorio central, por lo que no hay

conflicto de interés, así como ningún tipo de financiamiento.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos realizados durante el estudio clínico, el manejo de la información y la confidencialidad del paciente se realizarán de acuerdo a lo establecido en la declaración de Helsinki (1964) para estudios biomédicos. Tal y como se estipuló anteriormente, se solicitará en todos los casos la autorización verbal y escrita, mediante una carta de aceptación de participación en el proyecto. (Anexo 1).

IX. RESULTADOS

De un total de 44 pacientes de los cuales uno fue excluido por hiperparatiroidismo primario, se incluyeron 43 pacientes, y de estos el 70% correspondieron al género femenino y 30% al masculino, con una edad promedio de 53 ± 16 años. El promedio del índice de masa corporal (IMC) fue de 29.1 kg/m^2 (percentila 25 y 75 de 26.2 y 31.6 respectivamente).

En cuanto a la comorbilidad, el 54% de los pacientes refirieron tabaquismo, 8 casos que corresponden al 19% son diabéticos tipo 2, 42% hipertensos y el 7% hipotiroideos. El 60% de las mujeres son postmenopáusicas. El 44% refieren una exposición solar menor a 15 minutos y el 23% mayor a 30 minutos (tabla 2). Solo el 14% refiere ingesta previa de vitamina D.

Tabla 2. Características basales de la población

VARIABLE	N= 43
Género	Femenino 70%
	Masculino 30%
Edad (DE)	53 ± 16 años
IMC (percentilas)	29.1 (26.2 - 31.6 kg/m ²)
Tabaquismo	54%
Menopausia	60%
Exposición solar (< 15 min)	44%

Dentro del grupo de enfermedades que requieren uso crónico de glucocorticoides sistémicos el 35% correspondió a Pénfigo vulgar seguido de Dermatitis atópica en el 14%. (tabla 3)

Tabla 3. Distribución por diagnóstico

DIAGNOSTICO	N=43 (100%)
Pénfigo vulgar	35%
Dermatitis atópica	14%
Penfigoide ampolloso	7%
Vasculitis leucocitoclástica	7%
Lupus eritematoso	5%
Dermatomiositis	5%
Eccema endógeno	5%
PAN cutánea	5%
Psoriasis	5%
Dermatitis neutrofílica	2%
Mucinosis folicular	2%
Granuloma anular	2%
Prurigo actínico	2%
Urticaria crónica	2%
Micosis fungoides	2%

Para el análisis estadístico se dividió a los pacientes por grupos de acuerdo al nivel sérico de 25 (OH)D y dosis de prednisona utilizada. (tabla 4)

Tabla 4. Distribución por grupos de 25 (OH)D y Prednisona

Variable	Grupos
Vitamina D	1: menor a 10 ng/ml
	2: 11 a 20 ng/ml
	3: 21 a 30 ng/ml
Prednisona (dosis)	1: 5 a 10 mg
	2: 11 a 20 mg
	3: 21 o más mg

La media del nivel sérico de 25 (OH) D fue de 17.05 ± 6.5 ng/ml, el cual se encontró por debajo de los valores aceptados como normal, el 82% de los pacientes se encontraron con niveles séricos entre 10 y 29 ng/dl, es decir en rangos de insuficiencia (Tabla 5).

Tabla 5. Niveles séricos basales de 25 (OH) D

25 (OH) D (ng/ml)	(%)
Suficiencia 30 a 100	2
Insuficiencia 10 a 29	82
Deficiencia 9 a 0	16

La media de niveles séricos de hormona paratiroidea, calcio y fósforo no mostraron alteraciones.

El tiempo de evolución de la dermatosis fue de 2 años y cinco meses con percentilas 25 y 75 de 29 a 100 meses respectivamente, con un tiempo de uso de prednisona de una año y cinco meses con percentilas de 15 y 52 meses. La dosis media de prednisona fue de 10mg al día y por grupos el 53% se encontraban dentro del grupo 1

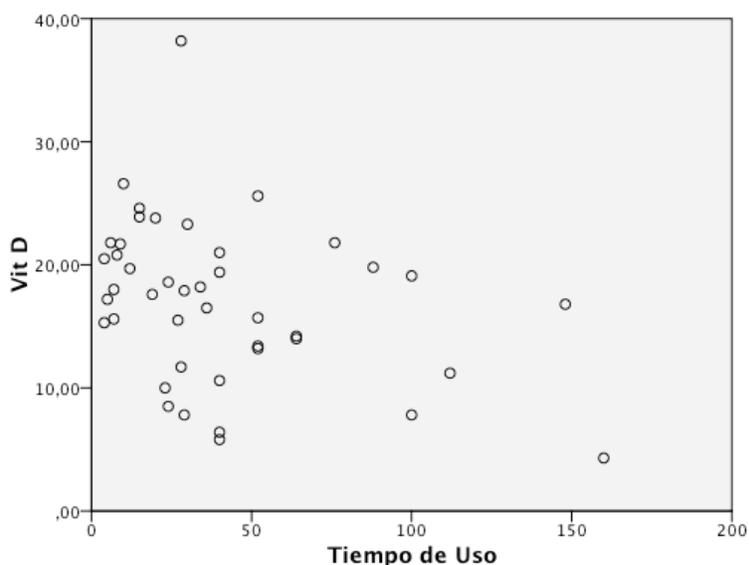
(5 a 10mg/día).

Para el análisis de correlación entre la 25 (OH) D y la dosis de PDN se utilizó la prueba de Spearman y de chi- cuadrada sin encontrarse correlación estadísticamente significativa.

Al realizar la correlación entre el tiempo de uso de los glucocorticoides con los niveles de 25 (OH) D se correlacionaron con una ro de Spearman de -0.349 y una p de 0.022 (Figura 1), lo que traduce que a mayor tiempo de uso de glucocorticoides menores son los niveles séricos de 25 (OH)D.

Los niveles de 25 (OH) D no tuvieron correlación estadísticamente significativa con obesidad, menopausia, edad, tiempo de exposición solar, ni hubo diferencia entre géneros.

Figura 1. Correlación niveles de 25 (OH)D con Tiempo de uso de PDN



Después de 3 meses con dosis de vitamina D3 entre 800- 4000 UI (de acuerdo a tabla 1) se excluyeron 13 pacientes por falta de apego al tratamiento, incluyéndose 30 casos en los que la media de los niveles séricos de 25 (OH) D fue de 25.8 con una desviación estándar de 7.8, de esta forma el 66.6% de los pacientes tuvieron niveles séricos entre 10 a 29 ng/dl y el 33.3% mayores a 30ng/dl (tabla 6).

Tabla 6. Niveles de control de 25(OH)D

25 (OH) D (ng/ml)	(%)
Suficiencia 30 a 100	33.33
Insuficiencia 10 a 29	66.66
Deficiencia 9 a 0	0

Comparando la distribución por grupos de los niveles séricos de 25 (OH)D basales con los finales se observó que hubo un incremento del 2 al 33.3% en el grupo de suficiencia y en la medición final no se encuentran pacientes con deficiencia es decir niveles séricos de 25 (OH)D por debajo de 10ng/dl (tabla 7).

Tabla 7. Comparación entre basales y finales de 25 (OH)D

25 (OH) D (ng/ml)	Inicial (%)	Final (%)
Suficiencia 30 a 100	2	33.33
Insuficiencia 10 a 29	82	66.66
Deficiencia 9 a 0	16	0

Se midieron las diferencias entre los niveles séricos de 25 (OH)D iniciales con los finales (Δ vit D) encontrándose una mediana de 7.95 con percentilas 25 y 75 de 2.05 y 17.6 respectivamente.

No se encontró correlación entre IMC, sexo, edad y dosis de prednisona con la Δ vit D.

El tiempo de uso de los glucocorticoides con la Δ vit D se correlacionaron con una ro de

Spearman de .469 con una $p = .009$. Esto significa que a mayor tiempo de uso de prednisona se observa un menor incremento en los niveles séricos de 25 (OH)D posterior a su reposición.

X. DISCUSION

La deficiencia de vitamina D puede ser de origen multifactorial, sin embargo en los últimos años se ha reportado que los pacientes que utilizan glucocorticoides sistémicos por más de tres meses tienen una mayor predisposición y que su suplementación debe de ser de dos a tres veces mayor que en la población general. Es por esto que en este estudio investigamos la prevalencia de la deficiencia de 25 (OH)D en pacientes que requieren manejo con glucocorticoides, así como la determinación posterior a tres meses de reposición con vitamina D3.

El genero femenino fue el más frecuente en nuestro estudio (70%) y la edad promedio fue de 53 ± 16 años lo que es similar a lo reportado en otros estudios que incluyen a pacientes adultos con deficiencia de vitamina D. ⁽¹⁹⁾

En cuanto a la comorbilidad la mayoría de los pacientes presentan obesidad con una media de 29.1 kg/m^2 , presentando una frecuencia mayor a la reportada en la literatura en Hipertensión arterial (42% vs 31.5%) y Diabetes mellitus (19% vs 18.36%) para la población mexicana. ⁽²⁰⁾

La insuficiencia de 25-(OH) D es más frecuente en personas con obesidad y síndrome metabólico, sin embargo, en nuestro estudio se observó que los pacientes con IMC normal presentaron niveles séricos semejantes y/o inferiores (diferencia no significativa) respecto a pacientes con obesidad. En la población mexicana no se ha demostrado relación entre insuficiencia de vitamina D y obesidad. ⁽²¹⁾

Los niveles de 25 (OH) D fueron de 17.05 ± 6.5 , un 82% de los pacientes con niveles séricos insuficientes (10 – 29 ng/dl) y 16% deficientes (< 10ng/dl) , la cual es mayor a la reportada en la población general, sin embargo esta cifra puede variar desde 52 hasta 87% de acuerdo a diversos estudios según sea la localización geográfica que se estudie debido a los cambios en la exposición al sol, latitud, fototipo, etc.. Sin embargo en pacientes con uso crónico de esteroides se ha reportado que presentan niveles séricos de 25 (OH) D en promedio de 0.5ng/ml menores a la población general ^(22/23). En nuestro estudio no encontramos correlación entre la dosis de prednisona utilizada con los niveles séricos de 25 (OH)D, sin embargo encontramos que si existe una correlación con su tiempo de uso, es decir que a mayor tiempo de uso, los niveles séricos de 25 (OH)D son más bajos. Esto no ha sido reportado en la literatura.

De acuerdo a Saraiva et al existe una correlación entre la edad y los niveles séricos de esta vitamina, es decir que en pacientes de la tercera edad los niveles son menores, sin embargo en nuestro estudio no observamos esta relación. ⁽²⁴⁾

Se ha reportado que en mujeres posmenopáusicas existe una mayor deficiencia en los niveles séricos de 25 (OH) D en comparación con mujeres premenopáusicas, sin embargo no encontramos correlación en nuestro estudio. ⁽²⁵⁾

En cuanto a la relación que existe entre los niveles de 25 (OH) D y las diversas enfermedades dermatológicas se ha descrito que puede participar en su patogenia ya que esta se une directamente al receptor de vitamina D regulando la diferenciación y crecimiento de queratinocitos, así mismo regula la función de linfocitos T y células dendríticas, lo que se ha estudiado en especial en Pénfigo vulgar, Psoriasis y

Dermatitis atópica, reportándose por ejemplo en pénfigo vulgar una prevalencia del 44% ⁽²⁶⁾, sin embargo en nuestro estudio el 100% de los pacientes presentaron niveles séricos menores a 30ng/ml de 25 (OH) D, sin embargo puede explicarse por el numero reducido de pacientes en cada una de estas dermatosis.

Con la reposición de vitamina D3 se observó un incremento en los niveles séricos de vitamina D encontrándose una media de 25.8 comparada con la media basal que fue de 17.05, al dividirlo por grupos el 66.6% se encontraron con insuficiencia y el 33.3% con suficiencia, ningún paciente con deficiencia.

En cuanto al tiempo de uso y su correlación con los niveles séricos de 25(OH)D se encontró que entre más tiempo de uso de prednisona tienen un menor incremento en los niveles séricos de 25 (OH)D con respecto al valor basal, sin embargo no existen estudios previos de esto.

En nuestro estudio las dosis utilizadas para la reposición de vitamina D3 fueron calculadas de acuerdo a los niveles séricos de 25 (OH)D y la dosis de prednisona utilizada por cada paciente (tabla 1), observándose que a pesar de altas dosis de vitamina D3 el incremento en los niveles de 25 (OH)D fue variable.

XI. CONCLUSIONES

- Los paciente de nuestro servicio con uso crónico de glucocorticoides sistémicos presentan alteraciones en los niveles séricos de 25 (OH) D.
- A mayor tiempo de uso de glucocorticoides sistémicos menores son los niveles séricos de 25 (OH)D.
- En los pacientes con enfermedades dermatológicas y uso crónico de glucocorticoides sistémicos, los requerimientos de vitamina D necesarios para alcanzar niveles óptimos de esta son mayores que en la población general.
- A mayor tiempo de uso de glucocorticoides sistémicos menor es el incremento en los niveles séricos de 25(OH)D posterior a la reposición con vitamina D3.
- Se observo una gran variación en el incremento de los niveles séricos de 25 (OH)D posterior a su reposición por lo que concluimos que puede explicarse debido a que existen muchos factores que intervienen tales como: la dieta, absorción intestinal y a su metabolismo.
- Uno de los principales factores relacionados con la falta de incremento en los niveles de 25(OH)D es el desapego al tratamiento.

XII. ANEXOS

(ANEXO 1)

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

A) Independientes:

NIVEL SERICO DE 25-HIDROXIVITAMINA D

a) Definición conceptual. La vitamina D o calciferol es un heterolípido insaponificable del grupo de los esteroides. La 25-(OH) D circulante es un marcador sérico del estado de vitamina D.

b) Definición operacional. Se tomó muestra de sangre venosa periférica y se medirá la concentración sérica de 25-(OH) D, metabolito activo cuyos rangos de suficiencia van de 31.0 a 100.0 nanogramos por mililitro (ng/ml) e insuficiencia de 10 a 30 ng/ml

c) Tipo de variable. Cuantitativa

d) Escala de medición. Continúa de Relación

e) Unidad de medición. (ng/ml)

B) Dependientes:

TIEMPO DE DURACIÓN DEL USO DE PREDNISONA

a) Definición conceptual: tiempo transcurrido entre el inicio del uso del tratamiento con prednisona hasta el momento actual, medido en meses.

b) Definición operacional: Periodo de tiempo durante el cual el paciente ha tomado prednisona dentro de su tratamiento, desde su inicio hasta el momento actual, se medira en meses.

- c) Tipo de variable: Cuantitativa
- d) Escala de medición: Continua
- e) Unidad de medición: Meses

DOSIS DE PREDNISONA

- a) Definición conceptual: Cantidad de prednisona que el paciente recibe diariamente para el tratamiento actual de su dermatosis.
- b) Definición operacional: se revisará el expediente clínico para obtener la dosis actual y dosis promedio de prednisona utilizada por el paciente durante su tratamiento.
- c) Tipo de variable. Cuantitativa
- d) Escala de medición. Continúa
- e) Unidad de medición. Mg

DOSIS SUSTITUTIVA DE VITAMINA D

- a) Definición conceptual: cantidad de vitamina D que se suplementará, necesaria para normalizar sus niveles séricos. Se dará en forma de capsulas que continene vitamina D3.
- b) Definición operacional: de acuerdo a los resultados de cada paciente se suplementarán de 2000 a 2400 U de Vitamina D.
- c) Tipo de variable. Cuantitativa
- d) Escala de medición. Continúa
- e) Unidad de medición. Unidades

C. Otras variables

EDAD

- a) Definición conceptual. Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, medido en años, hasta el momento actual.
- b) Definición operacional. Periodo de tiempo que ha vivido el paciente desde su nacimiento hasta el momento del estudio y se medirá en años.
- c) Tipo de variable. Cuantitativa
- d) Escala de medición. Continúa
- e) Unidad de medición. Años

GÉNERO

- a) Definición conceptual y operacional. Es la expresión fenotípica de la presencia del cromosoma XY o XX (hombre o mujer respectivamente).
- b) Tipo de variable. Cualitativa
- c) Escala de medición. Nominal, dicotómica
- d) Unidad de medición. Hombre/mujer

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

- a) Definición conceptual. Indicador simple de la relación entre el peso y la talla.
Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m²). La definición de la OMS es la siguiente: un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso y un IMC igual o superior a 30 determina obesidad.

b) Definición operacional. Se tomará el IMC al momento del estudio y se clasificará en normal si los valores son de 18.5-24.9; sobrepeso si son de 25-29.9 y obesidad si es >30.

c) Tipo de variable. Cuantitativa

d) Escala de medición. Continúa de relación

e) Unidad de medición. kg/m²

EXPOSICION AL SOL

a) Definición conceptual.- Los rayos del sol que llegan a la superficie terrestre y que, por lo tanto, pueden incidir sobre la piel se dividen en: infrarrojos, visible, ultravioleta A (UVA) y ultravioleta B (UVB).

b) Definición operacional. Se interrogará acerca del tiempo que el paciente pasa expuesto a la luz solar con una adecuada cantidad de piel descubierta (p.ej. manga corta).

c) Tipo de variable. Cuantitativa

d) Escala de medición. Discreta

e) Unidad de medición. Horas por día

TABAQUISMO

a) Definición conceptual.- Se denominan productos del tabaco los que están hechos total o parcialmente con tabaco, sean para fumar, chupar, masticar o esnifar. Según la OMS, un fumador es una persona que ha fumado diariamente durante el último mes

cualquier cantidad de cigarrillos. Y un ex fumador a la persona que, habiendo sido fumador, lleva 1 año sin fumar.

b) Definición operacional.- Será considerado como positivo si existe el antecedente personal de fumar.

c) Tipo de variable: Cualitativa

d) Escala de medición: nominal

e) Unidad de medición: Si/No

COMORBILIDADES

a) Definición conceptual. Es la coexistencia en el mismo individuo de una o más enfermedades, además de la enfermedad primaria.

b) Definición operacional. Será considerado como positivo si existe el antecedente personal de la presencia de alguna enfermedad como diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad, etc.

c) Tipo de variable. Cualitativa

d) Escala de medición. Nominal.

e) Unidad de medición. Sí/No

CALCIO SÉRICO

a) Definición conceptual.- El calcio es un elemento químico, de símbolo Ca y de número atómico 20. Se encuentra en el medio interno de los organismos como ion calcio (Ca^{2+}) o formando parte de otras moléculas. Los iones de calcio actúan de cofactor en muchas reacciones enzimáticas, y sus funciones metabólicas son variadas.

Su concentración está controlada principalmente por la parathormona, la calcitonina y la vitamina D.

b) Definición operacional. El nivel de calcio sérico es la concentración de éste en sangre, se obtiene mediante muestra de sangre periférica y cuantificación en laboratorio. El calcio sérico se mantiene en niveles muy estrechos de 8,4 a 10,2 mg/dl

c) Tipo de variable. Cuantitativa

d) Escala de medición. Continúa de relación

e) Unidad de medición. mg/dl

FOSFORO SÉRICO

a) Definición conceptual.- El fósforo es un elemento químico, los compuestos de fósforo intervienen en funciones vitales para los seres vivos, por lo que está considerado como un elemento químico esencial. El fósforo se encuentra en el organismo formando parte de compuestos orgánicos (proteínas, lípidos, carbohidratos, ácidos nucleicos, etc.) o como fosfatos inorgánicos cumpliendo funciones diversas, tanto en el transporte de energía como en la estructura de los tejidos y el mantenimiento del pH de los líquidos corporales. Los tejidos óseo y muscular lo contienen como constituyente esencial y participa en la composición del tejido nervioso. Las cifras séricas de fosfato se deberán interpretar junto a las de calcio sérico. La concentración sérica de ambos viene determinada por el equilibrio que se produce entre la absorción y la excreción por los riñones y el intestino, y por los cambios entre el líquido extracelular y los diferentes tejidos, en particular el óseo. Todos estos procesos se regulan, principalmente, por la acción de las hormonas PTH, calcitonina y la vitamina D

b) Definición operacional. El nivel de fosforo sérico es la concentración de éste en sangre, se obtiene mediante muestra de sangre periférica y cuantificación en laboratorio Los valores normales van de 2.7 a 4.5 miligramos por decilitro (mg/dL).

c) Tipo de variable. Cuantitativa

d) Escala de medición. Continúa de relación

e) Unidad de medición. mg/dL.

HORMONA PARATIROIDEA (PTH)

a) Definición conceptual.- Es una hormona proteica secretada por la glándula paratiroides que interviene en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo La secreción de la hormona paratiroidea es controlada por el nivel de calcio en la sangre. Los niveles bajos de calcio en la sangre provocan un aumento en la secreción de esta hormona, mientras que los niveles altos de calcio en la sangre bloquean su liberación

b) Definición operacional. El nivel sérico de Hormona Paratiroidea es la concentración de ésta en sangre, se obtiene mediante muestra de sangre periférica y cuantificación en laboratorio. Los valores normales son de 10 a 65 picogramos por mililitro (pg/mL).

c) Tipo de variable. Cuantitativa

d) Escala de medición. Continúa de relación

e) Unidad de medición. pg/mL.

ENFERMEDAD DERMATOLÓGICA

a) Definición conceptual:

b) Definición operacional: se revisará el expediente clínico para determinar el diagnóstico establecido en el servicio de Dermatología del CMNSXXI.

c) Tipo de variable. Cualitativa

d) Escala de medición. Continúa de relación

e) Unidad de medición.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

a) Definición conceptual. Indicador simple de la relación entre el peso y la talla. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). La definición de la OMS es la siguiente: un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso y un IMC igual o superior a 30 determina obesidad.

b) Definición operacional. Se tomará el IMC al momento del estudio y se clasificará en normal si los valores son de 18.5-24.9; sobrepeso si son de 25-29.9 y obesidad si es >30 .

c) Tipo de variable. Cuantitativa

d) Escala de medición. Continúa de relación

e) Unidad de medición. kg/m^2

(ANEXO 2)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN
SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: **“Prevalencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes dermatológicos en tratamiento con glucocorticoides y determinar la dosis óptima sustitutiva”**

Patrocinador externo (si aplica): **NINGUNO**

Lugar y fecha:

Número de registro: **R-2014-3601-51**

Justificación y objetivo del estudio: Los pacientes que presentan una enfermedad dermatológica que para su tratamiento se requiere del uso crónico de glucocorticoides sistémicos presentan niveles bajos de vitamina D, lo que conlleva a riesgos en su salud. Por esto es importante la medición y la sustitución de esta vitamina en estos pacientes, mejorando su calidad de vida.

Procedimientos: Se medirán niveles séricos de vitamina D en los participantes del estudio y se realizará la suplementación de la misma.

Posibles riesgos y molestias: **Ninguno**

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Conocerá sus niveles de vitamina D en sangre y en caso de ser deficientes se le suplementará con la misma.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Al término de la investigación se entregarán por escrito los resultados de los niveles de vitamina D después de la su suplementación.

Participación o retiro: La participación en este estudio es completamente libre y voluntaria. En cualquier momento del estudio podrá solicitar dar por terminada su participación en caso de así desearlo, sin repercusión alguna por ello.

Privacidad y confidencialidad: Todos los datos personales de los pacientes se mantendrán en absoluta confidencialidad y los testigos de este consentimiento serán familiares o personal de salud que estuvieran previamente al tanto del diagnóstico del paciente.

Beneficios al término del estudio: **Mediante la suplementación usted tendrá niveles adecuados de vitamina D en sangre.**

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: **Dra Ana Laura Valencia Hernández, Médico residente del Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades CMNSXXI.**

Dra. Liliana Serrano Jaén, Médico adscrito al Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades CMNSXXI.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma de ambos padres o

tutores o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

(ANEXO 3)

HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS

Fecha: _____

1.- Identificación

Nombre: _____ NSS: _____
Edad: _____ Sexo: _____ Ocupación: _____ Tel. _____
Lugar de residencia: _____

2.- Antecedentes

Ninguna () Diabetes Mellitus () Hipertensión Arterial () Obesidad ()
Otras _____
Tratamiento: _____
Tabaquismo (IT): _____
Tiempo de exposición al sol: Menos de 15 min (), 15 a 30 min (), Más de 30 min ()
Menopausia _____
Vitamina D (tiempo de uso/ dosis): _____
Peso _____ Talla _____ IMC _____

3.-Cuadro clínico

Diagnóstico _____
Tiempo de evolución _____

Prednisona	Medicamentos relacionados con Vit D.	Otros/ Observaciones
Dosis Actual:	Anticonvulsivos	
Dosis Promedio: (12 meses)	Orlistat	
Tiempo de uso:	Aceite mineral	

5.- Estudios de laboratorio y gabinete:

	Basal	Seguimiento 3 meses
Vitamina D		
Calcio		
Fósforo		
Hormona Paratiroidea		
LH		
FSH		
Testosterona		

Elaboró: _____

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Shahriari M, Kerr P, Slade K. Vitamin D and the skin. *Clinics in Dermatology*, 2010; 28: 663–68.
2. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*, 2004;19:429-435.
3. Anderson PA, May BK, Morris HA. Vitamin D metabolism: new concepts and clinical implications. *Clin Biochem Rev*. 2003; 24:13-26.
4. Wolpowitz D, Gilchrest B. The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it?. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 54 (2): 301-17.
5. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa J.M. Vitamin D: Evidence and Controversies. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(8):572-588
6. Rodrigues Pereira R, Freire de Carvalho J, Paula A. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(4):569-593.
7. Wolff K, Goldsmith L, Katz S. *Fitzpatrick's in general medicine*. Editorial McGraw Hill, séptima edición, 2008, pag. 2147
8. Bloom E et al, Nuclear binding of glucocorticoid receptors: relations between cytosol binding, activation and the biological response. *J Steroid Biochem* 12: 175, 1980.

9. Buttgerit F et al: The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 18:103, 2005
10. Groner B et al: Transcription initiation of transfected mouse mammary tumor virus LTR DNA is regulated by glucocorticoid hormones. *Nucleic Acids Res.* 11:4713, 1983
11. Krasner AS: Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA* 282:671, 1999.
12. Glueck CJ et al: Thrombophilia and hypofibrinolysis: Pathophysiologies of osteonecrosis. *Clin Ortho & Related Res* 334:43, 1997
13. Maricic M, et al. Update on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2011; 37 (3): 415-431
14. Weinstein R. Glucocorticoid- induced Osteoporosis and Osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2012; 41: 595–611.
15. Van Staa TP, Leufkens HM, Abenham L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000; 39: 1383–9.
16. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int.* 2004; 15:323–328.
17. Tatsuno I, Sugiyama T, Suzuki S, et al. Age dependence of early symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1671–1677.
18. Weinstein R, Chen J, Powers C, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* 2002; 109: 1041-8

19. Wicherts I, Boeke A, Van der Meer I, et al. Sunlight exposure or vitamin D supplementation for vitamin D-deficient non-western immigrants: a randomized clinical trial. *Osteoporos Int* 2011; 22:873–882.
20. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012
21. Ersoy-Evans S, et al. Vitamin D and autoimmunity Is there an association? *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 942-4.
22. Davidson Z, Walker K, Truby H. Do Glucocorticosteroids Alter Vitamin D Status? A Systematic Review with Meta-Analyses of Observational Studies. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2012; 97(3):738 –744
23. Gonzalez G. Vitamin D status among healthy postmenopausal women in South America. *Dermato-Endocrinology* 2013; 5: (1) 117–120.
24. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo. *Osteoporos Int* 2005; 16:1649-54.
25. González G, Alvarado JN, Rojas A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 2007; 14:455- 61.
26. Komy L, Samir N, Shaker O. Estimation of vitamin D levels in patients with pemphigus vulgaris. *JEADV* 2013; DOI: 10.1111/jdv.12179.
27. Skversky A, Kumar J, Abramowitz M. Association of Glucocorticoid Use and Low 25-Hydroxyvitamin D Levels: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001–2006. *J Clin Endocrinol Metab*, December

2011, 96(12):3838 –3845

28. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 7.
29. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus* 2010, 19: 13-19.
30. Setongo TA, Semaao EJ, Stettler N, et al. Vitamin D status in children, adolescents and young adults with Crohn disease. *Am J Clin Nutr*, 2002, 76: 1077-81.
31. Akeno N, Matsunuma A, Maeda T, et al. Regulation of vitamin D 1 alpha hydroxylase and 24 hydroxylase expression by dexamethasone in mouse kidney. *J Endocrinol* 2000, 164: 339-48.